

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Michael Flentje

Behandlungsergebnisse maligner
Nasenhaupt- und Nebenhöhlentumore

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Pia Kraus

aus Bamberg

Würzburg, Juni 2017

Referent: Professor Dr. med. Michael Flentje

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Hackenberg

Dekan: Professor Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.03.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	1
B.	Hauptteil	2
1.	Patienten- und Tumorcharakterisierung	2
1.1	Patientenangaben	2
1.2	Sinonasale Karzinome	2
1.2.1	Epidemiologie, Ätiologie und Symptomatik	2
1.2.2	Anatomie	3
1.2.3	Stadieneinteilung	3
1.2.4	Histologie	7
1.2.5	Resektionsstatus	7
1.3	Tumorausdehnung	8
1.4	Fernmetastasierung	9
1.5	Zweittumor	9
2.	Therapie	10
2.1	Präradiotherapeutische Diagnostik und Behandlungskonzepte	10
2.2	Chemotherapie	12
2.3	Operative Behandlung	12
2.4	Radiotherapie	13
2.4.1	Lagerung und Bestrahlungsgeräte	13
2.4.2	Intensitätsmodulierte und 3-dimensionale, konformale Radiotherapie	14
2.4.3	Dosisverteilung	17
2.5	Brachytherapie	18
2.6	Dosisverteilung an den Risikoorganen	19

2.7	Nachsorge	20
2.8	Rezidivbehandlung	20
3.	Methoden	21
3.1	Datenerhebung	21
3.2	Statistische Datengewinnung	21
4.	Ergebnisse	22
4.1	Nebenwirkungen	22
4.2	Remissionsstatus	25
4.3	Monovariate Analysen	26
4.3.1	Überleben	26
4.3.2	Rezidivfreies Überleben	32
4.3.3	Lokoregionäre Tumorkontrolle	36
4.4	Kreuztabellen	40
4.5	Multivariate Analysen	41
5.	Diskussion	44

C. Zusammenfassung **51**

D. Anhang **53**

1.	Literaturverzeichnis	53
2.	Tabellenverzeichnis	56
3.	Abbildungsverzeichnis	58
4.	Danksagung	
5.	Lebenslauf	

A. Einleitung

Riechen und Atmen sind für jeden gesunden Menschen eine selbstverständliche Sinnesmodalität und Körperfunktion. Sind jedoch eine oder beide beeinträchtigt, sinkt unsere Lebensqualität und wir fühlen uns zunehmend bedroht in unserer körperlichen Integrität. Mögliche Ursachen können Tumore des Nasenhaupt- und Nasennebenhöhlensystems sein, die durch Obstruktion der Nase eine verschlechterte Atmung und bei Infiltration des Bulbus olfactorius eine Beeinträchtigung des Riechens nach sich ziehen können. Sie repräsentieren eine Gruppe von behandlungstechnisch problematischen Malignomen. Aufgrund ihrer Lokalisation in luftgefüllten Räumen bleiben sie in frühen Stadien oft unentdeckt, da sie sich in dieser Phase selten klinisch manifestieren. Deshalb werden diese Tumore meist erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Hinzu kommt, dass sie sich in unmittelbarer Nähe zu Risikoorganen wie Nervus opticus, Parotis etc. befinden und daher ein schonendes therapeutisches Vorgehen in Rücksichtnahme auf die angrenzenden Strukturen erfordern. Weiterhin charakterisieren sich die anatomischen Gegebenheiten der Nasennebenhöhlen durch einen erschwerten Zugang für Diagnostik und operative Intervention. Interdisziplinäre Behandlungskonzepte stehen hier vor entscheidungsträchtigen Herausforderungen: Einerseits in Bezug auf die Bestrebung des oft therapielimitierenden Funktionserhalts, andererseits die häufig nur durch radikales Vorgehen zu erreichende Rekonvaleszenz.

In die retrospektive Studie wurden Patienten aufgenommen, die zwischen Februar 1990 und März 2014 in der Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg unter kurativer Zielsetzung bestrahlt wurden.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Behandlungsergebnisse einer seit 2007 angewendeten intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) und einer 3-dimensionalen, konformalen Strahlentherapie (3D-CRT), hinsichtlich Überlebensvorteil, Rezidivfreiheit und lokaler Tumorkontrolle von sinunasalen Karzinomen zu analysieren.

B. Hauptteil

1. Patienten- und Tumorcharakterisierung

1.1 Patientenangaben

Es ergab sich ein Kollektiv von 102 Patienten im Alter von 30 bis 85 Jahren, davon waren 56 männlich (54,9%) und 46 weiblich (45,1%), wobei das mittlere Alter bei Primärdiagnose bei 60,9 Jahren lag.

Der Karnofsky-Index lag zwischen 60% (arbeitsunfähig, Unterstützung erforderlich) und 100% (keine Beeinträchtigung) bei durchschnittlich 90%, also eher geringer Beeinträchtigung.

1.2 Sinunasale Karzinome

1.2.1 Epidemiologie, Ätiologie und Symptomatik

Mit 0,3 bis 1% Häufigkeit gehören Tumore des Nasennebenhöhlensystems zu den selteneren Tumoren, sind jedoch in Japan und Südafrika häufiger anzutreffen. Eine Altersspitze lässt sich im 7. Lebensjahrzehnt feststellen, wobei sich ab dem 40. Lebensjahr ein zunehmender Anstieg abzeichnen lässt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Sinus ethmoidalis und Sinus maxillaris sind die am häufigsten infiltrierten Strukturen. Als mögliche Auslöser gelten virale Besiedelung, invertierte Papillome, organische Stäube wie Holzstaub sowie Umweltnoxen wie etwa Chromate oder Nickel. Zigaretten- und Alkoholkonsum scheinen das Risiko von sinonasalen Tumoren zu erhöhen.^{1, 3, 8}

Klinisch präsentieren sie sich in Form von Atmungsobstruktion, Blutung, unilateralem Ausfluss, Lockerung der Zähne, Wangenschwellung, Sensibilitätsstörungen im Innervationsgebiet des Nervus infraorbitalis, Tränenträufeln, Nasenbluten oder Infiltration der Augenhöhle mit Verdrängung des Bulbus (Doppelbilder). Aufgrund ihrer Symptomarmut in frühen Stadien und ihrer schlechten topografischen Zugänglichkeit sind sie mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet.³

1.2.2 Anatomie

Das Nasennebenhöhlensystem besteht aus Sinus maxillaris, Sinus ethmoidalis, Sinus frontalis sowie dem Sinus sphenoidalis. Der Lymphabfluss erfolgt retropharyngeal über die Choanen oder in die submandibulären, malearen und oberen cervicalen Lymphknoten. Die lymphogene Streuung ist jedoch eher selten und erfolgt spät.^{3, 7}

Prognosedefinierend ist die lokale Ausdehnung. Tumore der oberen Etage (Kieferhöhlendach, Siebbein, Stirnhöhle) führen am ehesten zu einer Infiltration der Orbita. Tumore der mittleren Etage (Kieferhöhle und laterale Nasenwand) befallen vornehmlich die Wange und ein unterer Etagenbefall (Alveolarfortsatz, Gaumen und Kieferhöhlenboden) dehnt sich am häufigsten zur Nasenhaupthöhle oder zum Gaumen aus; diese haben die beste Prognose. Keilbeintumore streuen intrakraniell oder kaudal in den Nasopharynx, während Stirnhöhlenmalignome vornehmlich in die Orbita einbrechen. Siebbeintumore können ebenfalls ins Schädelinnere infiltrieren. Kieferhöhlenmalignome wachsen präferiert in die vorderen Siebbeinzellen oder in die Flügelgaumengrube ein. Am häufigsten befallen ist die mittlere Etage, gefolgt von der oberen, wohingegen die untere Etage am seltensten befallen ist.^{3, 7}

1.2.3 Stadieneinteilung

Das Tumorstaging ergab sich aus der TNM-Klassifikation der UICC (siehe Tabellen 1 bis 3, S. 4, 5).

Tabelle 1: T-Stadien

T-Stadien	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
Kieferhöhle	
T1	Tumor auf die antrale Schleimhaut begrenzt ohne Arrosion/Destruktion des Knochens
T2	Tumor mit Arrosion/Destruktion der Infrastruktur einschließlich des harten Gaumens und/oder des mittleren Nasengangs
T3	Tumor infiltriert eine der folgende Strukturen: Wangenhaut, Dorsale Kieferhöhlenwand, Boden oder mediale Wand der Orbita, vordere Siebbeinzellen
T4	Tumor infiltriert intraorbital und/oder eine der folgenden Strukturen: Lamina cribiformis, hintere Siebbeinzellen, Sinus sphenoidalis, Nasopharynx, weicher Gaumen, Fossa pterygopalatina oder temporalis, Schädelbasis
Siebbeinhöhle	
T1	Tumor beschränkt auf Siebbeinhöhle mit/ohne Arrosion des Knochens
T2	Tumor breitet sich in Nasenhöhle aus
T3	Tumor breitet sich in vordere Orbita und/oder Kieferhöhle aus
T4	Tumor mit intrakranieller Ausbreitung, Ausbreitung in Orbita (eingeschlossen Apex), Befall von Sinus sphenoidalis und/oder Stirnhöhle und/oder Nasenhaut

aus [6]

Tabelle 2: N-Stadien, (LK = Lymphknoten)

N-Stadien	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in solitärem ipsilateralem LK, ≤ 3 cm
N2a	Metastasen in solitärem ipsilateralem LK, > 3 cm - 6 cm
N2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen LK, < 6 cm
N2c	Metastasen in bilateralen o. kontralateralen LK, ≤ 6 cm
N3	Metastase(n) in LK, > 6 cm

aus [6]

Tabelle 3: M-Stadien

M-Stadien	
MX	Fernmetastase kann nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastase
M1	Fernmetastase vorhanden

aus [6]

Bezüglich des T-Status befanden sich bei Primärdiagnose 62 Patienten (60,8%) im Stadium T4 nach TNM-Klassifikation, 12 (11,8%) in T3, 15 (14,7%) in T2 und 8 (7,8%) in T1. Bei 16 Patienten (15,7%) konnte ein Lymphknotenbefall festgestellt werden: 9-mal (8,8%) fanden sich Metastasen in solitären ipsilateralen Lymphknoten (LK) unter 3 cm, einmal eine (1%) Metastase in einem solitären ipsilateralen LK zwischen 3 cm und 6 cm Größe, 4-mal (3,9%) Metastasen in multiplen ipsilateralen LK unter 6 cm und 2-mal (2%) Metastasen in bilateralen oder kontralateralen LK unter 6 cm (siehe Tabelle 2, S. 4).

In die Untersuchung wurden nur Patienten aufgenommen, die keine Fernmetastasierung bei Primärdiagnose hatten.

Nach UICC-Stadieneinteilung (siehe Tabelle 4, S. 6) ergaben sich folgende Verteilungen: 60 Patienten (58,8%) befanden sich im Stadium 4 nach UICC, 16 (15,7%) im Stadium 3, 13 (12,7%) im Stadium 2 und 8 (7,8%) im Stadium 1.

Tabelle 4: UICC-Stadien

UICC-Stadien				
Karzinome				
0	Tis	N0	M0	
I	T1	N0	M0	
II	T2	N0	M0	
III	T1	N1	M0	
	T2	N1	M0	
	T3	N0, N1	M0	
IVA	T4	N0, N1	M0	
	jedes T	N2	M0	
IVB	jedes T	N3	M0	
IVC	jedes T	jedes N	M1	
Melanome				
0	pTis	N0	M0	
I	pT1	N0	M0	
	pT2	N0	M0	
II	pT3	N0	M0	
III	pT4	N0	M0	
	Jedes pT	N1, 2	M0	
IV	jedes pT	jedes N	M1	
Sarkome				
IA	G1, 2	T1a	N0	M0
	G1, 2	T1b	N0	M0
IB	G1, 2	T2a	N0	M0
IIA	G1, 2	T2b	N0	M0
IIB	G3, 4	T1a	N0	M0
	G3, 4	T1b	N0	M0
IIC	G3, 4	T2a	N0	M0
III	G3, 4	T2b	N0	M0
IV	jedes G	jedes T	N1	M0
	jedes G	jedes T	jedes N	M1

Dabei waren 10 Tumore (9,8%) hoch differenziert, 30 (29,4%) mäßig differenziert, 36 (35,3%) gering differenziert und 6 (5,9%) undifferenziert.

1.2.4 Histologie

Der überwiegende histologische Typ bei Nasenhöhlen- und Nasennebenhöhlentumoren sind Plattenepithelkarzinome, gefolgt von Adenokarzinomen, Basalzellkarzinomen und lymphoepithelialen Tumoren. Ebenfalls findet man Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome. Seltener sind jedoch maligne Melanome und adenoid-zystische Karzinome (siehe Tabelle 5).³

Tabelle 5: Verteilung auf verschiedene Histologietypen

Histologie	n	%
Plattenepithelkarzinom	43	42,2%
Adenokarzinom	23	22,5%
Malignes Melanom	8	7,8%
Sarkom	7	6,9%
Transitionalzellkarzinom	7	6,9%
Adenoidzystisches Karzinom	4	3,9%
Neuroendokrines Karzinom	6	5,9%
Lymphoepitheliales Karzinom	2	2%
Undifferenziertes Karzinom	2	2%

1.2.5 Resektionsstatus

Der Resektatrand ist ein wichtiger Parameter für die weiterführende strahlentherapeutische Behandlung. Von den Patienten, die eine operative Behandlung vor der Strahlentherapie erhielten, wurde bei 18 (17,6%) ein freier Resektatrand erzielt und wurden somit als R0 eingestuft. Bei 31 Patienten (30,4%) befand sich ein mikroskopischer Tumorrest am Resektatrand und waren somit R1-reseziert. Bei 17 Behandelten (16,7%) war ein makroskopischer Resektatrand (R2) zu finden und bei 8 (7,8%) erreichte man einen knappen Abstand von unter 3 mm zum Resektatrand und somit R3/Rknapp (siehe Tabelle 6, S. 8).

Tabelle 6: R-Stadien

R-Status	
RX	Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden
R0	Kein Residualtumor
R1	mikroskopischer Tumor am Resektatrand
R2	makroskopischer Tumor belassen
R3	< 3 mm zum Resektatrand

1.3 Tumorausdehnung

Ein Kapseldurchbruch konnte bei 2 Patienten (2%) festgestellt werden, Perineuralscheideninfiltration bei 6 (5,9%) und Hämangiosis bei 11 (10,8%). Bei der Auswertung der präoperativen Bildgebung ergab sich ein mittleres Primärtumolvolumen von 46,4 cm³ mit Minimal- und Maximalausdehnung zwischen 0,1 und 268,1 cm³. Das mittlere Gesamttumolvolumen, also Primärtumor einschließlich Lymphknotenmetastasen, betrug 46,6 cm³. Es zeigten sich Lymphknotenmetastasenvolumen von 0,3 bis 20,7 cm³ und im Mittelwert 4,1 cm³. Im Gesamtkollektiv waren die folgenden Strukturen betroffen:

Tabelle 7: Übersicht über infiltrierte Strukturen

Lokalisation	n	%
Nasenhöhle	71	69,6%
Kieferhöhle	59	57,8%
Siebbeinhöhle	51	50,0%
Dorsale Kieferhöhle	6	5,9%
Subkutangewebe	12	11,8%
Wangenhaut	12	11,8%
Boden/mediale Wand Orbita	29	28,4%
Fossa infratemporalis	3	2,9%
Fossa pterygopalatina	20	19,6%
Orbitainhalt	24	23,5%
Lamina cribrosa	2	2%
Schädelbasis	13	12,7%
Nasopharynx	13	12,7%
Sphenoid	18	17,6%
Stirnhöhle	15	14,7%
Vordere Orbita	6	5,9%
Intrakranieller Einbruch	14	13,7%
Orbitaler Apex	9	8,8%
Nasenhaut	8	7,8%

7 Patienten (6,9%) zeigten einen Befall der oberen jugulären Lymphknoten, einer (1%) der mittleren jugulären Lymphknoten, einer (1%) der oberen spinal-accessorischen, einer (1%) der retropharyngealen, 7 (6,9%) der submandibulären und 3 (2,9%) der malearen Lymphknoten.

1.4 Fernmetastasierung

15 Patienten (14,7%) entwickelten im weiteren Verlauf ihrer Krankheitsgeschichte eine Fernmetastase. Folgende Strukturen waren betroffen:

Tabelle 8: Lokalisation der Fernmetastasen

Lokalisation	n	%
Lunge	2	2%
Leber	2	2%
Gehirn	2	2%
Haut	1	1%
Mediastinum	1	1%
Knochen	1	1%
Nerven	1	1%
Pleura	1	1%
Rechter Vorhof	1	1%
Hiliäre Lymphknoten	1	1%

In einem Fall (1%) fand keine Behandlung eines Fernmetastasen tragenden Patienten statt, in einem weiteren Fall (1%) eine Kombination aus Operation und Radiatio. In jeweils 2 Fällen (2%) behandelte man mit einer alleinigen Operation oder einer kombinierten Radiochemotherapie. Bei 3 Erkrankten (2,9%) kam es zu einer Therapie mit reiner Bestrahlung und bei 4 (3,9%) zu einer alleinigen Chemotherapie.

1.5 Zweittumore

Zu Zweittumoren zählt man alle maligne Tumorereignisse, die nach dem primären Tumorgeschehen entstanden sind und keine Fernmetastase des Erstmalignoms darstellen. 11 Patienten (10,8%) litten an einem Zweittumor, wovon sich jeweils einer (1%) in der Schilddrüse, dem Gehirn, der Retina, dem Cervix, der Niere, der Prostata, dem Magen, der Harnblase, der Mundhöhle oder

im Darm befand. 2 Tumore (2%) waren in der Haut lokalisiert. Die Behandlung der Zweittumore sah wie folgt aus: In jeweils einem Fall (1%) eine alleinige Radiatio, eine Chemotherapie, eine Radiojodtherapie bei Schilddrüsenbefall, eine TUR bei Lokalisation in der Prostata und eine kombinierte Radiatio mit Operation. In 7 Fällen (6,9%) wurde operiert.

2. Therapie

2.1 Präradiotherapeutische Diagnostik und Behandlungskonzepte

Die Patienten wurden meist vorher in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Würzburg behandelt und nach einer interdisziplinären Tumorkonferenz in die Klinik für Strahlentherapie in Würzburg verlegt.

Patientenanamnese, Inspektion und Palpation stehen am Anfang der Untersuchung. Zur Probeentnahme bei Tumorverdacht dient die Sinuskopie, bei der malignitätsverdächtiges Gewebe transnasal oder transoral über die Fossa canina punktiert werden kann. Das entnommene Gewebe wurde im Pathologischen Institut der Universität Würzburg untersucht. Eine tragende Rolle spielt die präoperative und präradiotherapeutische Bildgebung mittels CT oder MRT, wobei erstere der MRT überlegen ist, wenn es darum geht, frühe Knocheninfiltrationen und Ausdehnung durch die Lamina cribrosa oder in die Orbita zu diagnostizieren. Die MRT hingegen ist zur Diagnose von intrakranieller, perineuraler oder leptomeningealer Ausbreitung vorzuziehen. Durch die prätherapeutische Bildgebung und den pathologischen Bericht können Risikobereiche detektiert und dementsprechend strahlentherapeutische Konsequenzen gezogen werden. Man sollte den Zahnstatus überprüfen und den Abfluss aus den Nebenhöhlen ggf. durch eine Fensterung sicherstellen. Zur Erfassung von Fernmetastasen können Sonographie, Szintigraphie und Röntgen bzw. CT herangezogen werden.^{1, 3, 7, 11}

Operable Malignome (z.B. in Stadien I/II) werden primär chirurgisch behandelt. Zeigen diese einen lokal oder regionär fortgeschrittenen Verlauf (Stadien III/IV), erfolgt eine postoperative Radiatio (siehe Abbildung 1). Studien haben gezeigt,

dass die lokoregionäre Kontrolle sich signifikant mit dem Einsatz einer postoperativen Bestrahlung verbessert hat.⁵ Die Kurabilität durch chirurgische Intervention ist dann beschränkt, wenn der Tumor sich auf lebenswichtige Organe ausbreitet. Im Falle einer Infiltration der Siebbeinzellen und der Schädelbasis, bei vorhandenen Halsmetastasen oder wenn das Risiko auf diese bei über 10% liegt, wird der Hals bilateral mitbestrahlt. Liegt der pathologische Befund eines Ästhesioneuroblastoms Kadish C vor oder ist das Nasenvestibulum betroffen, sollte der Lymphabfluss ebenfalls in die postoperative Radiotherapie einbezogen werden. Ist der Tumor nicht operabel oder der Allgemeinzustand des Patienten lässt keine Operation zu, so kommt die primäre Radiotherapie bzw. die simultane Radiochemotherapie zum Einsatz. Ein symptomorientiertes Therapiekonzept mit lokaler Radiotherapie des Primärtumors und behandlungsbedürftigen Metastasen sowie palliativer Chemotherapie wird bei primär fernmetastasierten Malignomen favorisiert. Eine neoadjuvante Bestrahlung findet statt, um den Tumor präoperativ zu verkleinern, beispielsweise wenn er durch unscharfe Begrenzung primär nicht operabel ist.⁴

5, 10, 11, 23, 24

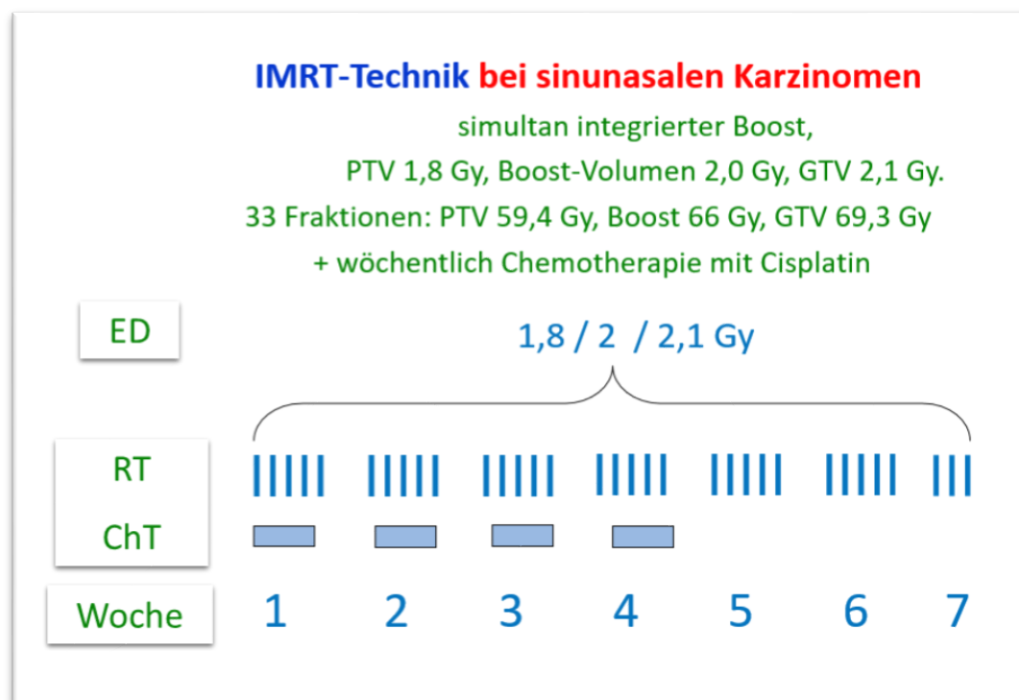


Abbildung 1: Sinunasale Karzinome – Therapiekonzept des Uniklinikums Würzburg
(PTV = Planning Target Volume, GTV = Gross Tumor Volume Gy = Gray)

Historische Daten belegen, dass bei Tumoren in frühen Stadien sowohl Radiotherapie als auch Operation die gleichen Ergebnisse hervorbrachten. Fortgeschrittene Malignome des Nasennebenhöhlensystems werden kombiniert behandelt, Operabilität vorausgesetzt.³

2.2 Chemotherapie

Durch die zusätzliche Behandlung mit einer simultanen Chemotherapie versucht man, die lokale Effektivität der Strahlentherapie zu optimieren. Vorrangig bei R1/R2-resezierten Tumoren, bei hoher initialer Tumorlast, bei primär bestrahlten Malignomen und bei Lymphknotenbefall kam dieses Therapieverfahren zum Einsatz. Häufig verwendete Substanzen sind platinhaltige Chemotherapeutika.⁴

24 Patienten (23,5%) erhielten eine Chemotherapie, die in 2 bis 9 Zyklen appliziert wurde. Die Gesamtdosis bei Cisplatin wurde bei 14 Patienten nach dem Schema 40 mg/m² KOF berechnet und so ergaben sich Gesamtdosen zwischen 80 und 200 mg, die in 2 bis 5 Zyklen verabreicht wurden (siehe Tabelle 9).

Tabelle 9: Häufigkeit und Art der Chemotherapie

Chemotherapie	n	%	Anzahl der Zyklen	Schema (mg/m ²)	Gesamtdosis (mg)
Cisplatin	17	16,7%	2-5	40	80-200
Carboplatin	2	2%	2	60	120
Sonstige	5	4,9%			

2.3 Operative Behandlung

Bei operativen Eingriffen an den Nasennebenhöhlen wird die Tumorlokalisierung in drei Etagen differenziert: Die Obere beinhaltet Kieferhöhlendach, Siebbein und Stirnhöhle und hat die ungünstigste Prognose. Kieferhöhle und laterale Nasenwand definieren die mittlere Etage. Die beste Prognose weist die untere Etage mit Alveolarfortsatz, Gaumen und Kieferhöhlenboden auf.⁷

Der Zugang zur oberen Etage wird durch einen Moore-Paranasalschnitt geschaffen und bietet zusätzlich Erweiterungsoptionen in die Stirn. Die

Oberkieferteilresektion ist das Verfahren der Wahl bei Tumoren der mittleren Etage, die gegebenenfalls bei Orbitabefall in eine Exenteratio orbitae erweitert werden kann. Durch einen Zange-Subziliarschnitt 1-2 mm unterhalb des Lidrandes wird die Oberwange eröffnet und die Resektion des Oberkiefers ermöglicht. Der Zugang zur unteren Etage wird über einen Paranasalschnitt mit Durchtrennung der Oberlippe und anschließendem Aufklappen der Wange gewährleistet. Eine andere Möglichkeit bietet das Midfacial Degloving. Hierbei wird die gesamte Weichteilbedeckung des Mittelgesichts bis zum Margo infraorbitalis oder Nasenwurzel abgelöst. Bei Befall der Stirnhöhle besteht die Option der osteoplastischen Stirnhöhlenoperation über einen Bügelschnitt hinter der Stirnhaargrenze mit anschließender Ablösung von Weichteilen und Periost bis zum Sinus frontalis. Sind palpable Lymphknoten vorhanden, ist eine Neck dissection indiziert. Das Ziel des operativen Eingriffes ist der freie Resektatrand.^{3,}

7

70 Patienten (68,6%) erhielten vor geplantem strahlentherapeutischem Eingriff eine Operation, wobei bei 17 (16,7%) eine zweite Operation und bei einem Patienten ein dritter Eingriff nötig war.

2.4 Radiotherapie

2.4.1 Lagerung und Bestrahlungsgeräte

Bestrahlt wurde standardmäßig an 5 Tagen pro Woche mit einer Sitzung pro Tag als primäre Radiotherapie ohne Operation oder postoperativ nach stattgefundenem operativem Eingriff. Der Patient wird in Rückenlage auf dem Tisch positioniert, während der leicht gebeugte Kopf durch eine eigens für den Patienten angefertigte thermoflexible Maske und ggf. durch eine Nackenschale immobilisiert wird (siehe Abbildung 2, S. 14). Ein intraoraler Stent kann benutzt werden, um die Zunge für die Bestrahlung zu fixieren. Bei der ersten Bestrahlung werden dann mithilfe des Planungs-CTs und Lasersystemen reproduzierbare Markierungen koordiniert, welche durch eine zusätzliche Bildgebung mittels CT verifiziert werden. Schon minimale Positionsänderungen des Patienten können die Therapiegenauigkeit verschlechtern. Es werden Kollimatoren verwendet, um

die am Linearbeschleuniger erzeugte Photonenstrahlung auf das Zielvolumen zu konzentrieren und Risikoorgane zu schonen. Die Radiotherapie sollte bei offenem Auge erfolgen, da der, in der Tiefe erzeugte, Aufbaueffekt die Kornea und teilweise auch die Linse schont.^{1, 4, 12, 24}

Bestrahlt wurde mit einem Linearbeschleuniger der Firma Siemens, Modell „Primus“ 5 MV (siehe Abbildung 3) und einem Linearbeschleuniger der Firma Elekta, Modell „Synergy“. Die Photonenenergie betrug 5 oder 6 MV. Die IMRT-Therapiepläne wurden mit dem Bestrahlungsplanungssystem Philips Pinnacle Version 9.6 angefertigt, die Therapiepläne für die 3D-CRT mit Helax (Firma Nucletron).

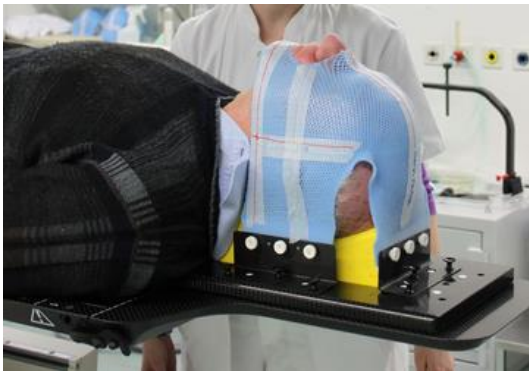


Abbildung 2: Lagerung in der Kunststoffmaske
(aus [13])



Abbildung 3: Siemens Primus
(aus [13])

2.4.2 Intensitätsmodulierte und 3-dimensionale, konformale Radiotherapie

Bei der Behandlung kam zum einen eine 3D-konformale Strahlentherapie (3D-CRT), zum anderen, seit 2007, eine intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) zum Einsatz. Am Uniklinikum Würzburg ist die IMRT heute das angewandte Standardverfahren bei der Bestrahlung von HNO-Tumoren.

Bei der inversen Planung der IMRT gibt der Strahlentherapeut die Konturen dreier verschiedener Volumina (siehe Abbildung 4, S. 15) vor sowie die gewünschte minimale bzw. maximale Dosis. Die Therapievolumina sind zum einen das GTV (Gross Tumor Volume), das den Primärtumor und eventuelle

Lymphknoten- und Fernmetastasen bezeichnet. Zum anderen die erweiterte Tumorregion, Boost-Volumen genannt, von dem angenommen wird, mit hoher Wahrscheinlichkeit maligne Zellen zu enthalten. Umschlossen werden beide vom PTV (Planning Target Volume), welches Bereiche abdeckt, auf die sich der Tumor ausbreiten könnte (wie z.B. Kompartimente) und welches räumliche Änderung (z.B. durch Atmung) des zu bestrahlenden Organs sowie der Risikostrukturen berücksichtigt. Der Physiker optimiert dann mittels Planungssoftware die Dosisverteilung für die verschiedenen Volumina, in dem er Einstrahlrichtung, Energie und Feldzahl festlegt. Die genaue Dosisverteilung und die Festlegung der Monitoreinheiten sowie Segmente werden vom Planungssystem berechnet.^{1, 4, 25}

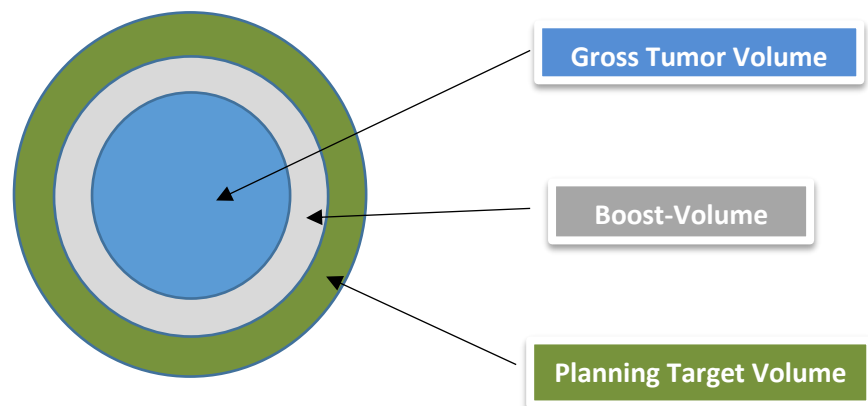


Abbildung 4: Planungsvolumina

Die IMRT bietet die Möglichkeit, inhomogene Dosisverteilungen zu erzielen, was erlaubt, Risikoorgane durch den hier abrupt abfallenden Dosisgradienten optimal zu schonen, während am Tumorgewebe eine Dosisescalation erzielt werden kann. Dies wird dadurch erreicht, dass innerhalb eines Feldes mehrere Segmente bestrahlt werden. Jedem Segment kann eine unterschiedliche Dosisintensität (Fluenz) zugeordnet und somit variiert werden. Meist berechnet man in HNO-Fällen 7 bis 9 Bestrahlungsfelder mit insgesamt etwa 60 Segmenten. Auch für komplex geformte Tumorentitäten kann man hier angemessene Bestrahlungspläne anfertigen.^{10, 25}

In der strahlentherapeutischen Klinik des Universitätskrankenhauses Würzburg kommen zur Feldformung der IMRT zwei verschiedene Techniken zum Einsatz. Zum einen eine „step-and-shoot“-Technik mit Stehfeldern, bei der für jede

Bestrahlungsposition eine Änderung der Anordnung des Multi-Lamellen-Kollimators vorgenommen wird. Während jeder dieser Modifikationen wird die Bestrahlung pausiert. Zum anderen kann die Formgebung durch eine dynamische Rotationstechnik, genannt VMAT („volumetric modulated arc therapy“), stattfinden. Hier findet kein Pausieren der Photonenstrahlung bei Änderungsprozessen (von Gantry, Lamellen, Tisch) statt. Während der Rotation werden die Multi-Lamellen-Kollimatoren kontinuierlich angepasst. Diese Technik führt zu einer verkürzten Behandlungszeit pro Sitzung.^{10, 12, 13}

Bei der 3-dimensionalen, konformalen Radiotherapie besteht das Zielvolumen aus Tumor bzw. Tumorbett mit 1-2 cm Sicherheitsabstand sowie aus einem Boost-Volumen, welches Areale einschließt, an denen es höchstwahrscheinlich zum Rezidiv kommen könnte, plus 1-2 cm Sicherheitssaum. Der Strahlentherapeut legt in einer Vorwärtsplanung das Zielvolumen und gewünschte Dosis fest. Für jeden Patienten koordiniert der Physiker die Formgebung der Felder und Einstrahlrichtung. Die durch die Planungssoftware errechnete Dosisverteilung optimiert er, indem er alle Bestrahlungsparameter (Gantry, Energie, Felder, Kollimatoren...) so variiert, dass zufriedenstellende Dosisbeträge erreicht werden. Der Bestrahlungsplan besteht aus irregulär geformten Stehfeldern, welche meist aus etwa 6 Richtungen einwirken.^{1, 2, 25}

Vergleicht man beide Techniken, so zeigt sich, dass die 3D-CRT bei gleicher Risikoorganschonung nicht die Dosismaxima der IMRT erreicht. Im Falle von komplexen Topologien mit vielen Risikoorganen, wie den Nasennebenhöhlen, ist der Intensitätsmodulation Vorzug zu geben, da sie präziser auf diese Strukturen reagieren kann, Dosiswerte besser kontrolliert und eine homogene Dosis am Zielvolumen erzielt. Durch eine Vielzahl an Einstrahlrichtungen wird die Dosis verteilt und der Raumwinkel besser ausgenutzt. Die IMRT ist allerdings zeitraubend, da sich die Erstellung des Bestrahlungsplans sowie die Therapiezeit am Linearbeschleuniger durch zusätzliche Felder und Segmente äußerst komplex gestaltet. Sobald jedoch der Bestrahlungsplan ausgearbeitet ist, kann mit der IMRT flexibler auf Änderungsprozesse reagiert werden. Da

Modifikationsvorgänge bei der 3D-CRT-Vorwärtsplanung manuell vorgenommen werden, ist die inverse IMRT-Planung in diesem Punkt weniger zeitaufwändig und weniger abhängig vom Erfahrungsstand des Planers.^{10, 12}

Eine konventionelle 3D-Planung erhielten 57 (55,9%) der Patienten, eine IMRT 44 (43,1%). In einem Übergangsfall (1%) kamen beide Bestrahlungsplanungsverfahren zum Einsatz. Bei der IMRT wird standardmäßig in 33 Fraktionen das PTV (Planning Target Volume) mit 1,8 Gy Einzeldosis bestrahlt, das Boost-Volumen mit 2,0 Gy und das GTV mit 2,1 Gy.

20 Patienten (19,6%) behandelte man mit einer primären Radiotherapie, 80 (78,4%) mit einer postoperativen Radiotherapie und 2 (2%) Patienten mit einer neoadjuvanten, präoperativen Radiotherapie. Bei HNO-Tumoren ist eine postoperative Radiatio einer präoperativen aufgrund der geringeren Behaftung mit Komplikationen, vorzuziehen.²⁴

Bei 41 Behandelten (40,2%) erfolgte die Radiatio simultan, bei 47 (46,0%) in sequentieller Form und bei 14 (13,7%) eine adjuvante Bestrahlung ohne Boost.

Der Beginn der Radiotherapie fand in der postoperativen Situation im Durchschnitt 38 Tage nach der Operation und 60,5 Tage nach Stellung der Primärdiagnose statt. Die Behandlungsdauer erstreckte sich von 22 bis 86 Tagen, im Schnitt ergaben sich 45 Tage. Es gilt jedoch die Empfehlung, die Radiotherapie innerhalb von 6 Wochen nach stattgefundener Operation einzuleiten, da ab dann mit einer Progression des Tumorwachstums zu rechnen ist. Die Strahlentherapie sollte spätestens 11 Wochen nach der OP abgeschlossen sein.²⁴

2.4.3 Dosisverteilung

Bei der 3D-Planung erfolgt die Dosierung auf einen Referenzpunkt (D_{mean}), während bei der IMRT das Zielvolumen von einer 95%-igen Isodose (D_{95}) umschlossen wird, d.h. dass mindestens 95% des Zielvolumens die vom Arzt gewünschte Dosis erhält.

Bezüglich der Gesamtdosen erreichte man am PTV und am adjuvanten Volumen Gesamtdosen von 29,6 bis 70 Gy, am Boost-Volumen Gesamtdosen zwischen 40 und 76 Gy und am GTV-Gesamtdosen zwischen 40 und 74 Gy.

Differenziert man zwischen den beiden verschiedenen Techniken, so wurden bei der IMRT PTV-Einzeldosen zwischen 1,58 Gy und 2,4 Gy erreicht, Boost-Einzeldosen zwischen 1,93 Gy und 2,4 Gy sowie im GTV-Einzeldosen zwischen 2,0 Gy und 2,45 Gy. Hinsichtlich der Gesamtdosis wurden zwischen 50,4 Gy und 66 Gy am PTV erzielt und 59,92 Gy bis 73,92 Gy am Boost-Volumen. Die verordnete Dosis am GTV lag bei 69,3 Gy, womit ein Dosisbereich zwischen 63,6 Gy und 71,4 Gy für dieses Zielvolumen erreicht werden konnte.

2.5 Brachytherapie

Brachytherapie kann, an Stelle einer perkutanen Bestrahlung, bei T1-/T2-Patienten verwendet werden oder wenn man nur am Tumorgewebe (ohne dessen Ausbreitungswege) eine hohe Bestrahlungsdosis applizieren möchte. Meist wird ^{192}Ir in Form von punkt- oder linienförmigen Gammastrahlern intrakavitär implantiert. Diese Kurzdistanz-Strahlentherapie ermöglicht eine hohe Integraldosis an der Zielstruktur bei geringer Belastung des gesunden Gewebes. Durch verschiedene Arten der Dosisfraktionierung ergeben sich optimale Grundlagen für eine tumoradaptierte Radiotherapieplanung. Auch bei strahlentherapeutischer Vorbehandlung und im Rezidivfall kann hier eine weitere Therapieoption angeboten werden. Eine Limitation der Brachytherapie stellen allerdings großflächige Tumorbereiche dar. ^{1, 4, 23}

6 Patienten (5,9%) wurden, zusätzlich zur perkutanen Bestrahlung, in einem Zeitraum von 1996 bis 2004 mit einer Brachytherapie behandelt, wobei eine Gesamtdosis zwischen 8 und 28 Gy und 13,7 Gy im Mittel appliziert wurde. Hierbei wurde auf die, das Zielvolumen (Tumorbett + 1 cm Sicherheitssaum) umschließende, Isodose normiert. Bei 2 Patienten (2%) fand diese im Rahmen

der Primärbehandlung des Tumors statt, bei 4 Patienten (3,9%) im Rahmen einer Rezidivbehandlung.

2.6 Dosisverteilung an den Risikoorganen

Ein essentielles Ziel der IMRT ist die Schonung von gesundem Gewebe. Durch die unterschiedliche Dosisverteilung ist es möglich, im Gegensatz zum Tumorbereich, auf Risikoorgane geringere Dosispitzen anzuwenden. Damit wird erreicht, dass auf den Tumor sehr viel höhere Dosen appliziert werden können und so kann eine höhere biologische Wirksamkeit erzielt werden. Bei der Bestrahlung von Nasennebenhöhrentumoren wird besonderes Augenmerk auf folgende Risikoorgane gelegt: Nervus Opticus, Parotis, Hypophyse, Innenohr sowie Rückenmark und Kehlkopf.⁴

Mögliche Gefahren sind Xerostomie der Parotisdrüsen, Atrophien der Tränendrüsen, Mukositis, Augenschäden wie Katarakt, Sekundärglaukome, Hornhautulzera, wobei Schäden am Opticusnerv ab 50 Gy deutlich ansteigen.³

Die Dosisverteilung an den Risikoorganen ist in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tabelle 10: Dosisverteilung an den Risikoorganen

Risikostruktur	Maximaldosis Mittelwert. (Gy)	Maximaldosis min. (Gy)	Maximaldosis max. (Gy)	Mean Value min. (Gy)	Mean Value max. (Gy)
Rechter Opticus	50,6	5,4	77,5	3,5	71,5
Linker Opticus	47,5	1,7	70,8	1,1	57,3
Chiasma opticum	46,6	3,14	63,1	3,0	49,8
Rechte Parotis	56,2	7,8	72,9	4,14	58,4
Linke Parotis	57	10,5	76,6	5,22	62
Hypophyse	54	26,6	76,6	23,1	62,2
Rechtes Innenohr	44,7	26,4	62,7	19,4	43,4
Linkes Innenohr	41,7	4,3	75,6	2,49	50,3

2.7 Nachsorge

Die Nachsorge fand in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenkrankheiten und in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Würzburg in einem Abstand von 3 Monaten nach Beendigung der Bestrahlung statt. Sie beinhaltet mindestens eine körperliche Untersuchung und eine Bildgebung mit CT oder MRT. Aufgrund einer erhöhten Rezidivneigung während der ersten 1 ½ Jahre muss hier besonders engmaschig kontrolliert werden. In den ersten 3 Jahren findet die Nachsorge regelmäßig alle 4 Monate, im vierten und fünften Jahr alle 6 Monate und danach im jährlichen Abstand statt.¹

2.8 Rezidivbehandlung

Die formale Voraussetzung für das Auftreten eines Rezidivs ist die komplette Remission nach Behandlung des Primärtumors. Bei lokoregionären Rezidiven kann die nochmalige strahlentherapeutische Behandlung bei einigen Patienten unter kurativer Zielsetzung erfolgen.⁴

In 24 Fällen (23,5%) kam es zu einem Rezidiv des Tumorwachstums. Die Rezidivbehandlung bestand in 2 Fällen (2%) aus einer alleinigen Operation, in 3 Fällen (2,9%) aus einer alleinigen Radiotherapie, in 11 Fällen (10,8%) aus einer Kombination von Operation und Radiatio, in 3 Fällen (2,9%) aus einer Kombination von Operation und Brachytherapie, in 2 Fällen (2%) aus einer kombinierten Radiochemotherapie und in einem Fall (1%) aus einer Kombination von Operation und Radiochemotherapie. 2 Patienten (2%) erhielten keine weiterführende Therapie. In 5 Fällen (4,9%) fand die Rezidivbehandlung unter palliativen Aspekten statt.

Bei der strahlentherapeutischen Behandlung fand bei einem Patienten (1%) eine primäre Bestrahlung statt und bei 16 (15,7%) eine postoperative Bestrahlung. In 10 Fällen (9,8%) kam die 3D-CRT zum Einsatz und in 7 Fällen (6,9%) die IMRT. Bei 4 Behandelten (3,9%) wurde sequentiell bestrahlt, bei 7 (6,9%) simultan und bei 6 (5,9%) wurde adjuvant ohne Boost bestrahlt.

3. Methoden

3.1 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte anhand von Patientenakten der strahlentherapeutischen Fachabteilung des Universitätsklinikums Würzburg mit Hilfe der Software Microsoft Excel 2013. Die Tumorumfänge wurden für die primär bestrahlte Patientengruppe aus dem Bestrahlungsplanungs-CT ermittelt. Für postoperativ bestrahlte Patienten wurde das präoperative, diagnostische CT zur Bestimmung des Tumorumfanges herangezogen.

3.2 Statistische Datengewinnung

Die statistische Bearbeitung der Daten und die Erstellung der Abbildungen 5 bis 17 erfolgte im Rechenzentrum der Universität Würzburg mit IBM SPSS Statistics Version 22.

Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt.

Die Berechnung der univariaten Analysen der Überlebenszeiten erfolgte nach Kaplan-Meier und die der multivariaten Analysen mit Hilfe der Cox-Regression. Beim Einzelvergleich der Überlebenszeiten zwischen den einzelnen Faktorstufen wurde der Log-Rank-Test benutzt. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. der exakte Test nach Fisher wurden zur Analyse von Kreuztabellen verwendet.

Das Kriterium „rezidivfreies Überleben“ erfüllte diejenige Patientengruppe, welche zum Zeitpunkt der Datenerhebung kein Rezidiv aufwies und am Leben war. Patientengruppe, dass kein Rezidiv aufwies und bei welcher eine Tumorkontrolle gelungen war, erfüllte das Kriterium „lokoregionäre Tumorkontrolle“, wobei der Begriff „lokale Tumorkontrolle“ in dieser Dissertation als Synonym verwendet wurde.

4. Ergebnisse

4.1 Nebenwirkungen

Stetige Aufmerksamkeit richtet sich in der strahlentherapeutischen Behandlung auf die mögliche Toxizität der Radiotherapie. Bei der Wahl der Dosishöhe sollte immer Augenmerk daraufgelegt werden, ob diese, in Bezug auf die Risikostrukturen, vertretbar ist. In diesem Bereich wurde durch die IMRT und den hier möglichen, punktuell stark abfallenden Dosisbetrag große Fortschritte gemacht. Die Häufigkeiten der einzelnen Grade, von den, in dieser Studie aufgetretenen Nebenwirkungen (nach CTCAE Version 4.0) sind in Tabelle 11 erläutert, die Gradeinteilung in Tabelle 12 (S. 23, 24).

Tabelle 11: Häufigkeit der Nebenwirkungen Grad 1, 2, 3 und 4

Art der Nebenwirkung	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4
Trockener Mund	19 (18,6%)	26 (25,5%)	8 (7,8%)	-
Geschmacksstörung	9 (8,8%)	31 (30,4%)	2 (2%)	-
Dysphagie	6 (5,9%)	15 (14,7%)	26 (25,5%)	-
Müdigkeit	6 (5,9%)	13 (12,7%)	1 (1%)	-
Mukositis	14 (13,7%)	28 (27,5%)	31 (30,4%)	4 (3,9%)
Übelkeit	9 (8,8%)	10 (9,8%)	3 (2,9%)	-
Gewichtsverlust	27 (26,5%)	15 (14,7%)	2 (2%)	-
Dermatitis	44 (43,1%)	29 (28,4%)	7 (6,9%)	1 (1%)
Osteonekrose	-	-	3 (2,9%)	-

Tabelle 12: Nebenwirkungen mit Gradeinteilung nach CTCAE Version 4.0, wie am Uniklinikum Würzburg verwendet

Art der Nebenwirkung	Grad der Nebenwirkung und Bedeutung
Trockener Mund	<p>0</p> <p>1 = Symptomatisch ohne wesentliche diätische Veränderungen, unstimulierter Speichelfluss > 0,2 ml/min</p> <p>2 = Moderate Symptome: Orale Einnahme verändert, unstimulierter Speichelfluss von 0,1 bis 0,2 ml/min</p> <p>3 = Unfähigkeit angemessen Nahrung oral aufzunehmen, Sondenernährung oder TPN angegeben, unstimulierter Speichelfluss < 0,1 ml/min</p>
Geschmacksstörung	<p>0</p> <p>1 = Veränderter Geschmack, aber keine Veränderungen in der Ernährung</p> <p>2 = Veränderter Geschmack mit Veränderungen in der Ernährung, schädlichem oder unangenehmen Geschmack, Verlust des Geschmacks</p>
Dysphagie	<p>0</p> <p>1 = Symptomatisch, in der Lage sich regelmäßig zu ernähren</p> <p>2 = Symptomatisch und verändertes Essen/Schlucken</p> <p>3 = Stark verändertes Schlucken/Essen, Sondenernährung oder TPN oder Krankenhausaufenthalt angegeben</p> <p>4 = Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angegeben</p> <p>5 = Tod</p>
Müdigkeit	<p>0</p> <p>1 = Fatigue erleichtert durch Ruhe</p> <p>2 = Fatigue nicht durch Ruhe gebessert, Begrenzung der instrumentalen ADL</p> <p>3 = Fatigue nicht durch Ruhe gebessert, Begrenzung der Self-Care-ADL</p>
Mukositis orale	<p>0</p> <p>1 = Asymptomatisch oder milde Symptome, Intervention nicht indiziert</p> <p>2 = Mäßiger Schmerz, stört nicht orale Einnahme, modifizierte Diät angezeigt</p> <p>3 = Starke Schmerzen, Beeinträchtigung der Einnahme</p> <p>4 = Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention erforderlich</p> <p>5 = Tod</p>
Übelkeit	<p>0</p> <p>1 = Appetitlosigkeit ohne Änderungen der Essenaufnahme</p>

	<p>2 = Orale Einnahme sank ohne signifikanten Gewichtsverlust, Austrocknung und Unterernährung</p> <p>3 = unzureichende orale kalorische oder Flüssigkeitsaufnahme, Sonden Ernährung, TPN oder Krankenhausaufenthalt angegeben</p>
Gewichtsverlust	<p>0</p> <p>1 = 5 bis <10 % vom Ausgangswert, Intervention nicht indiziert</p> <p>2 = 10 - <20 % vom Ausgangswert, Ernährungstherapie angezeigt</p> <p>3 = Oligurie (80 ml in 8 Std)</p>
Dermatitis	<p>0</p> <p>1 = Faint Erythem oder trockene Schuppung</p> <p>2 = Mäßige bis lebhafte Rötung, lückenhafte und feuchte Schuppung, Hautfalten und Knicke beschränkt, Ödeme</p> <p>3 = Feuchte Desquamation in anderen Bereichen als Haut, Falten und Knicke, Blutungen durch kleine Verletzungen oder Abrieb induziert</p> <p>4 = Lebensbedrohliche Folgen: Hautnekrosen oder Geschwüre in voller Stärke, spontane Blutungen an betroffener Stelle, Hauttransplantation angegeben</p> <p>5 = Tod</p>
Osteonekrose des Kiefers	<p>0</p> <p>1 = Asymptomatisch, nur klinische oder diagnostische Beobachtung, Intervention nicht indiziert</p> <p>2 = Symptomatisch, medizinische Intervention indiziert (z.B. topische Mittel), Begrenzung der instrumentalen ADL</p> <p>3 = Schwere Symptome, Begrenzung der Selfcare-ADL, elektiv operative Eingriffe angezeigt</p> <p>4 = Lebensbedrohliche Folgen, dringende Intervention angezeigt</p> <p>5 = Tod</p>

(ADL = Aktivitäten des täglichen Lebens, TPN = totale parenterale Ernährung)

4.2 Remissionsstatus

4 Wochen nach Beendigung der Radiotherapie wurde der Remissionsstatus festgelegt (siehe Tabelle 13). Anzumerken ist, dass die Häufigkeitsverteilung zum Remissionsstatus und die monovariaten Analysen mit einer Patientenzahl von $n = 101$ durchgeführt wurden. In einem Fall konnten Nachsorgedaten zu Remissionsstatus und Überleben nicht eruiert werden.

Tabelle 13: Remissionsstatus

Remission	Bedeutung	n	%
1	Progression	15	14,7%
2	no change	4	3,9%
3	partielle Remission (Tumolvolumen mind. um 50 % reduziert)	8	7,8%
4	komplette Remission	63	61,8%
5	Progression der Krankheit mit lokaler Tumorkontrolle	11	10,8%

$n = 101$

Interpretiert man diese Werte hinsichtlich den Kriterien „lokale Tumorkontrolle“ und „Tumorfreiheit“ so ergab sich „lokale Tumorkontrolle“ in 74 Fällen (72,5%) und „Tumorfreiheit“ in 63 Fällen (61,8%). 46 Patienten (45,1%) waren zum Zeitpunkt der Erhebung verstorben.

4.3 Monovariante Analysen

4.3.1 Überleben

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse wurde die Überlebensfunktion bestimmt, welche als Überlebenszeit ab Primärdiagnose definiert wurde. Die Überlebenskurve (Abbildung 5) zeigt, dass 66,2% der Patienten nach 3 Jahren noch am Leben waren, und 59,2% Patienten nach 5 Jahren. 56 Patienten (54,9%) lebten noch bei Abschluss der Auswertung.

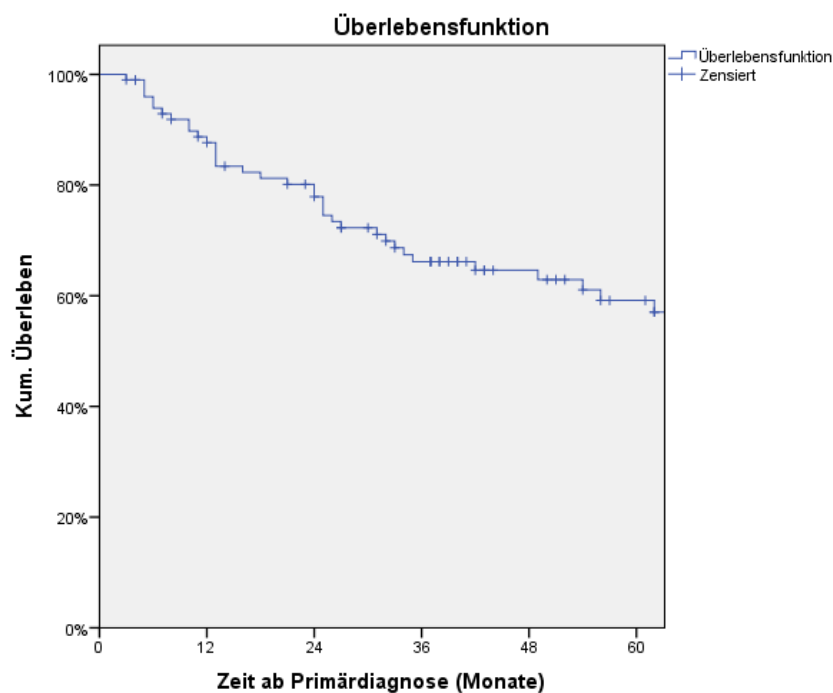


Abbildung 5: Überlebensrate nach Kaplan-Meier, n = 101

Die Abhängigkeit des Überlebens von dem Gesamttumorvolumen, der Infiltration des Subkutangewebes, der Art der Bestrahlung, einer Fernmetastasierung im Verlauf und dem Grad der Remission zeigen die Abbildungen 6 bis 10 (S. 27 – 29).

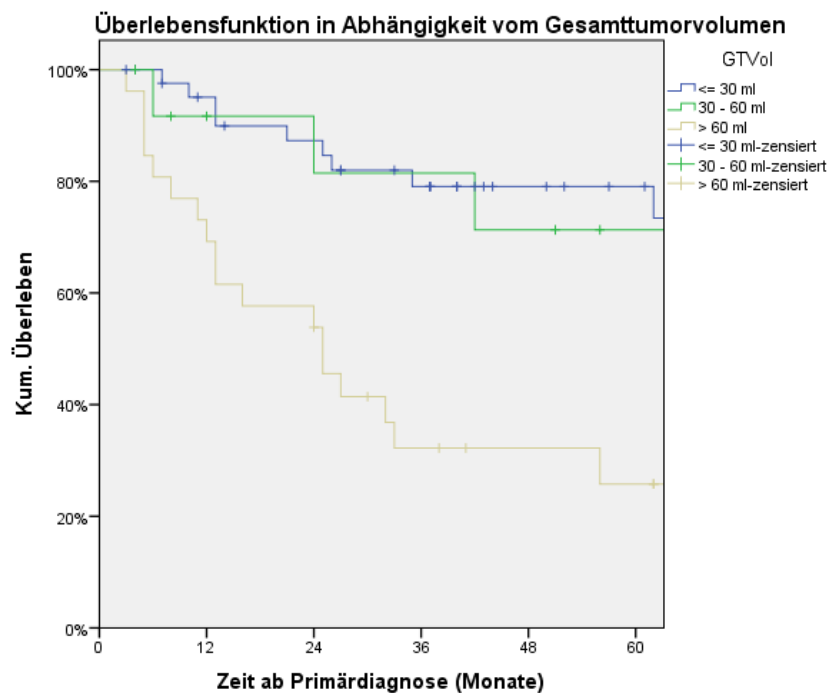


Abbildung 6: Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Gesamttumorzvolumen (Primärtumorzvolumen + Lymphknotenmetastasenvolumen), $n = 101$, $p < 0,001$; (≤ 30 ml: $n = 43$, $30 - 60$ ml: $n = 13$, > 60 ml: $n = 26$)

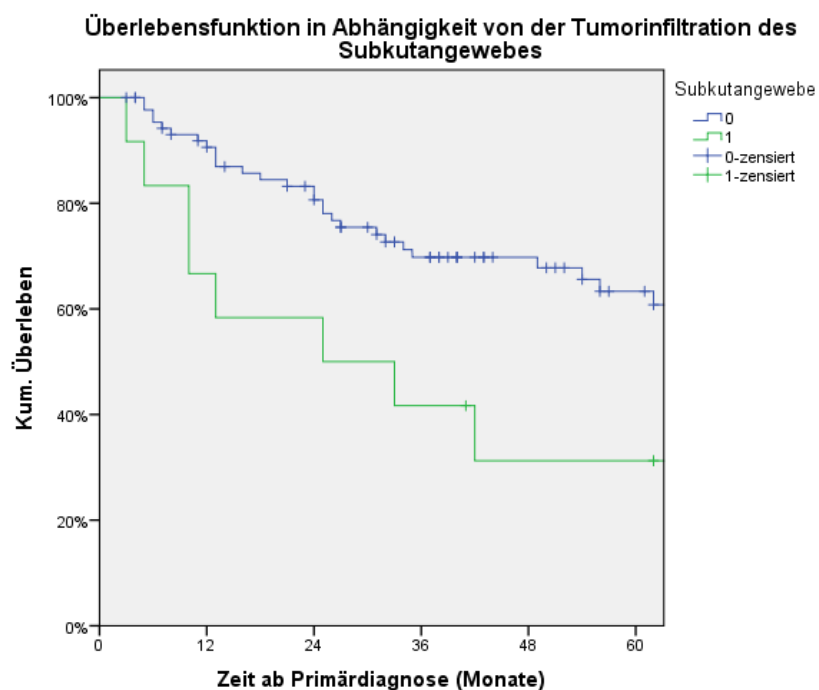


Abbildung 7: Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach der Tumordinfiltration des Subkutangewebes, $n = 101$, $p = 0,005$; (0 = nicht betroffen: $n = 89$, 1 = betroffen: $n = 12$)

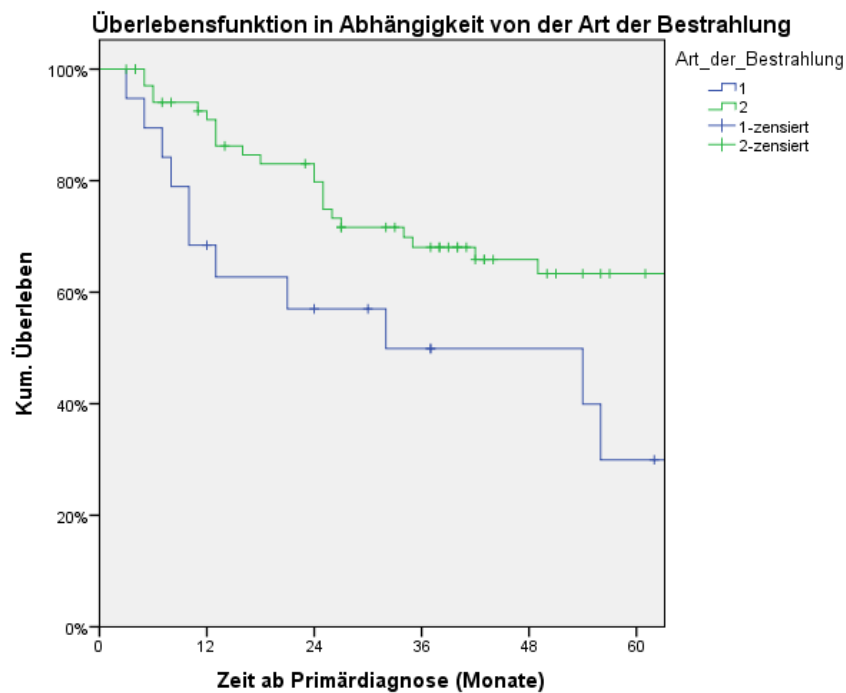


Abbildung 8: Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Art der Bestrahlung, $n = 101$, $p = 0,012$; (1 = primär Radiotherapie: $n = 19$, 2 = postoperative Radiotherapie: $n = 70$)

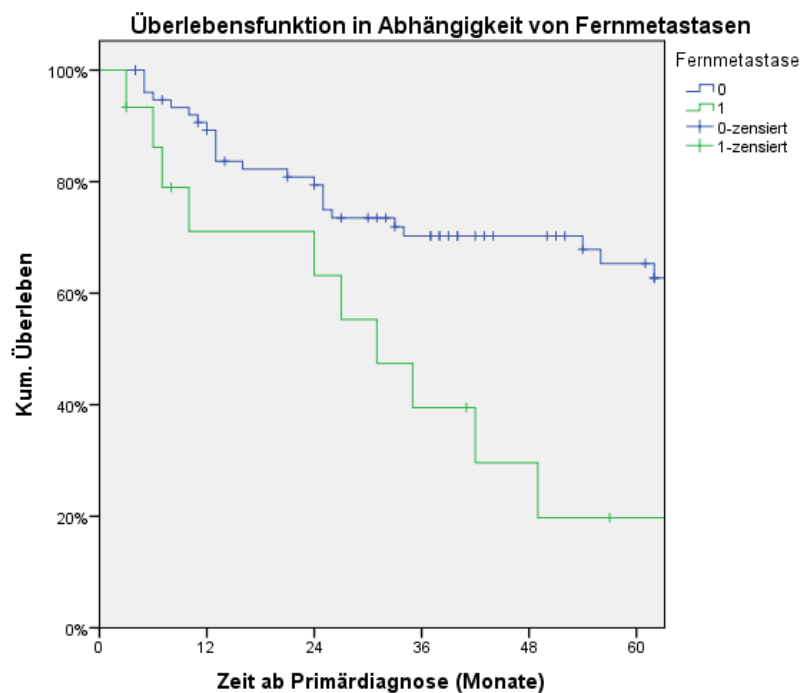


Abbildung 9: Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Fernmetastasen, $n = 101$, $p < 0,001$; (0 = nicht vorhanden: $n = 77$, 1 = vorhanden: $n = 15$)

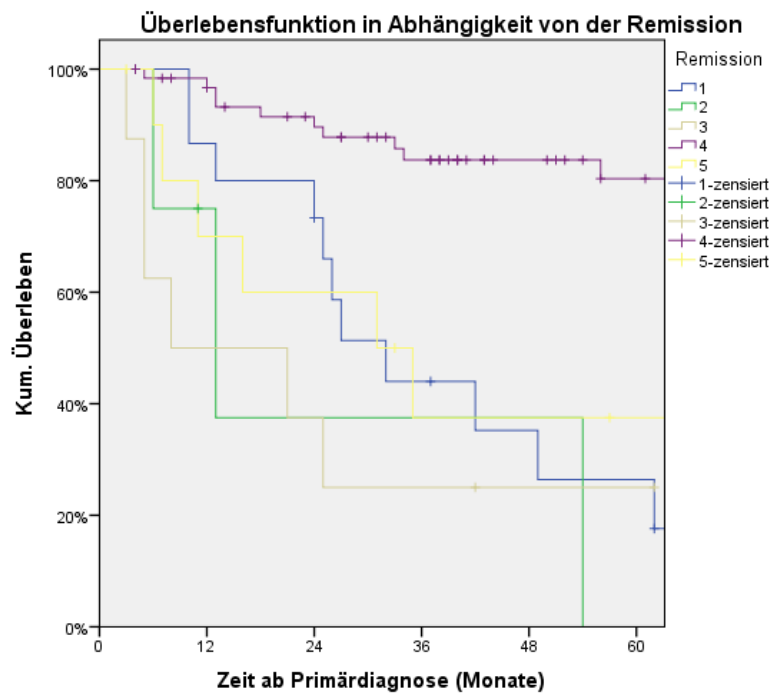


Abbildung 10: Überlebensrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Remission, $n = 101$, $p < 0,001$; (1 = Progression: $n = 15$, 2 = no change: $n = 4$, 3 = partielle Remission: $n = 8$, 4 = komplette Remission: $n = 63$, 5 = lokale Tumorkontrolle mit Progression der Krankheit: $n = 11$)

Tabelle 14 (S. 30, 31) zeigt die 3- und 5-Jahres-Überlebensrate und die Signifikanzlevel einzelner Stadien.

Tabelle 14: Überlebensrate und Signifikanzlevel unterschiedlicher Stadien

Getestete Variable	3-Jahres- Überlebensrate (%)	5-Jahres- Überlebensrate (%)	Signifikanzlevel in univariater Analyse
n = 101			
T-Stadium			p = 0,336
T1 n = 8	85,7%	85,7%	T1 vs. T2 p = 0,200
T2 n = 14	81,3%	81,3%	T1 vs. T3 p = 0,158
T3 n = 12	71,6%	59,7%	T1 vs. T4 p = 0,111
T4 n = 62	59,0%	50,1%	T2 vs. T3 p = 0,780
			T2 vs. T4 p = 0,448
			T3 vs. T4 p = 0,932
N-Stadium			p = 0,096
N+ n = 15	55,3%	55,3%	
N0 n = 86	68,1%	60,3%	
R-Status			p = 0,114
R0 n = 18	75,9%	75,9%	R0 vs. R1 p = 0,646
R1 n = 31	72,8%	62,7%	R0 vs. R2 p = 0,058
R2 n = 17	49,2%	49,2%	R0 vs. R3 p = 0,850
R3 n = 8	100%	100%	R1 vs. R2 p = 0,081
			R1 vs. R3 p = 0,599
			R2 vs. R3 p = 0,165
Grading			p = 0,813
G1 n = 10	70%	70%	G1 vs. G2 p = 0,588
G2 n = 29	76,6%	54,6%	G1 vs. G3 p = 0,408
G3 n = 36	58,7%	54,5%	G1 vs. G4 p = 0,571
G4 n = 6	50,0%	50,0%	G2 vs. G3 p = 0,477
			G2 vs. G4 p = 0,954
			G3 vs. G4 p = 0,875
UICC			p = 0,325
I n = 8	85,7%	85,7%	I vs. II p = 0,343
II n = 13	75,0%	75,0%	I vs. III p = 0,101
III n = 15	71,4%	61,2%	I vs. IV p = 0,121
IV n = 60	59,8%	50,8%	II vs. III p = 0,948
			II vs. IV p = 0,350
			III vs. IV p = 0,871
Gesamtumor- volumen			p < 0,001
< 30 ml n = 43	79,1%	79,1%	
30 – 60 ml n = 13	81,5%	71,3%	
>60 ml n = 26	32,2%	25,8%	

Bestrahlungsdosis			p = 0,083
< 60 Gy n = 23	81,3%	61,9%	
>60 Gy n= 70	58,6%	56,1%	
Subkutangewebe			p = 0,005
0 n = 89	69,8%	63,3%	
1 n = 12	41,7%	31,3%	
Radiotherapie			p = 0,012
Primär n = 19	49,9%	29,9%	
Postoperativ n = 70	68,0%	63,3%	
Fernmetastase			p < 0,001
0 n = 77	70,3%	65,3%	
1 n = 15	39,5%	19,7%	
Remission			p < 0,001
1 n = 15	44,0%	26,4%	
2 n = 4	37,5%	0%	
3 n = 8	25%	25%	
4 n = 63	83,7%	80,4%	
5 n = 11	37,5%	37,5%	
Chemotherapie			p = 0,294
0 n = 76	69,6%	60,9%	
1 n = 23	52,2%	52,2%	
Zweittumor			p = 0,447
0 n = 88	65,4%	57,2%	
1 n = 11	61,0%	61,0%	

4.3.2 Rezidivfreies Überleben

77 Patienten waren bei Abschluss der Datenerhebung lokal tumorfrei, bei 24 Patienten kam es hingegen zu einem Tumorrezidiv. Im Mittel trat ein Rezidiv 17,3 Monate nach der Primärdiagnose auf. Nach 3 Jahren ergab sich für das rezidivfreie Überleben eine Rate von 54,9% sowie 47,6% nach 5 Jahren. Abbildung 11 zeigt den Verlauf des rezidivfreien Überlebens auf 5 Jahre. Die Kurven 12 bis 14 (S. 33, 34) veranschaulichen die rezidivfreie Überlebenszeit in Bezug auf Hämangiosis, Gesamttumorvolumen und Art der Bestrahlung.

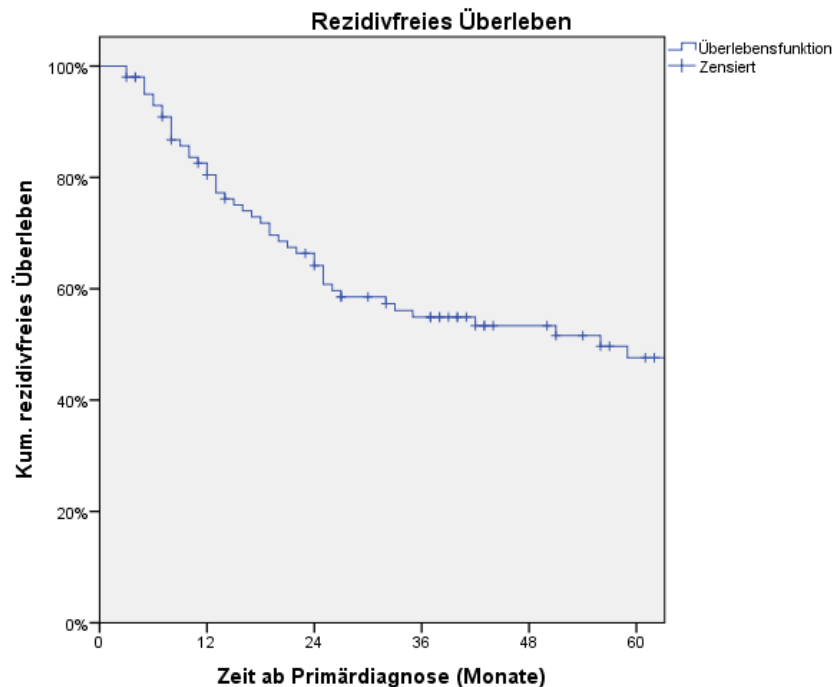


Abbildung 11: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier, n = 101

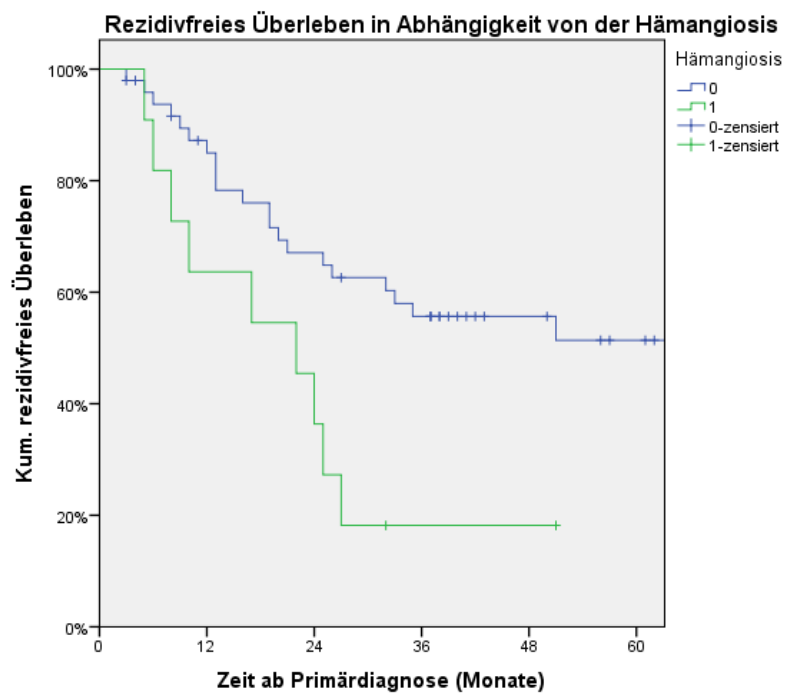


Abbildung 12: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Hämangiosis, n = 101, p = 0,013; (0 = ohne Hämangiosis: n = 49, 1 = mit Hämangiosis: n = 11)

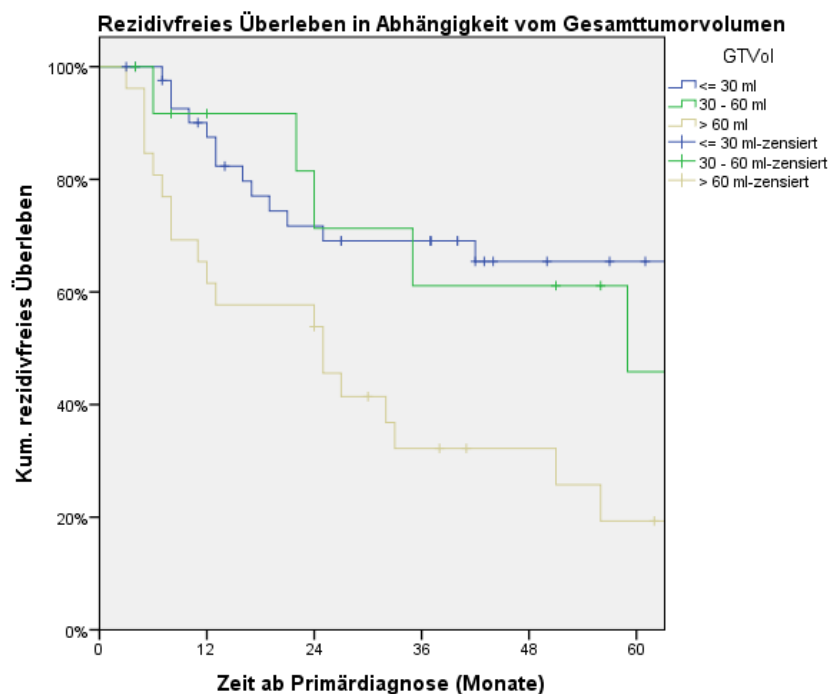


Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Gesamttumolvolumen, n = 101, p = 0,004; (≤30 ml: n = 43, 30 – 60 ml: n = 13, >60 ml: n = 26)

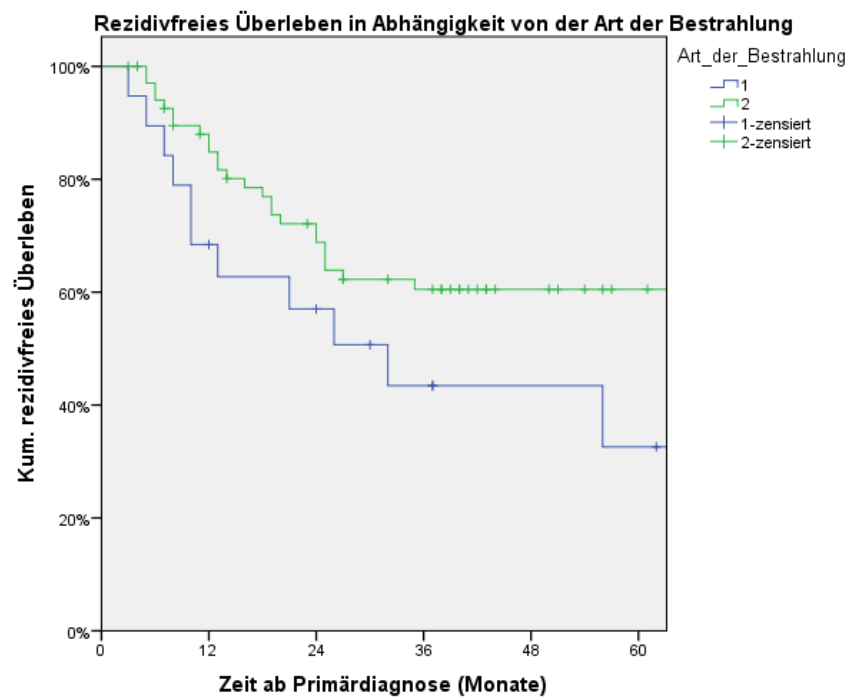


Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Art der Bestrahlung, n = 101, p = 0,038; (1 = primäre Radiotherapie: n = 19, 2 = postoperative Radiotherapie: n = 70)

Tabelle 15 (S. 35, 36) zeigt die 3- und 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens und die Signifikanzlevel einzelner Stadien.

Tabelle 15: Rate des rezidivfreien Überlebens und Signifikanzlevel unterschiedlicher Stadien

Getestete Variable	3-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens (%)	5-Jahresrate des rezidivfreie Überlebens (%)	Signifikanzlevel in univariater Analyse
n = 101			
T-Stadium			p = 0,334
T1 n = 8	85,7%	68,6%	T1 vs. T2 p = 0,269
T2 n = 14	67,5%	67,5%	T1 vs. T3 p = 0,241
T3 n = 12	55,0%	55,0%	T1 vs. T4 p = 0,112
T4 n = 62	50,5%	40,1%	T2 vs. T3 p = 0,946
			T2 vs. T4 p = 0,433
			T3 vs. T4 p = 0,502
N-Stadium			p = 0,578
N+ n = 86	55,3%	55,3%	
0 n = 15	55,0%	46,9%	
R-Status			p = 0,206
R0 n = 18	70,9%	70,9%	R0 vs. R1 p = 0,444
R1 n = 31	56,5%	50,8%	R0 vs. R2 p = 0,052
R2 n = 17	41,0%	41,0%	R0 vs. R3 p = 0,194
R3 n = 8	75,0%	40,0%	R1 vs. R2 p = 0,183
			R1 vs. R3 p = 0,560
			R2 vs. R3 p = 0,385
Grading			p = 0,908
G1 n = 10	70,0%	58,3%	G1 vs. G2 p = 0,539
G2 n = 29	60,3%	47,0%	G1 vs. G3 p = 0,504
G3 n = 36	49,6%	49,6%	G1 vs. G4 p = 0,671
G4 n = 6	50,0%	50,0%	G2 vs. G3 p = 0,787
			G2 vs. G4 p = 0,707
			G3 vs. G4 p = 0,852
UICC			p = 0,412
I n = 8	85,7%	68,6%	I vs. II p = 0,380
II n = 13	63,3%	63,3%	I vs. III p = 0,142
III n = 15	55,6%	55,6%	I vs. IV p = 0,148
IV n = 60	51,2%	39,9%	II vs. III p = 0,900
			II vs. IV p = 0,519
			III vs. IV p = 0,667
Gesamtumorvolumen			p = 0,004
< 30 ml n = 43	69,1%	65,4%	
30 - 60 ml n = 13	61,1%	45,8%	

>60 ml n = 26	32,2%	19,3%	p = 0,066
Bestrahlungsdosis			
< 60 Gy n = 23	71,4%	64,2%	
>60 Gy n = 70	50,0%	50,0%	p = 0,038
Radiotherapie			
Primär n = 19	43,3%	32,6%	
Postoperativ n = 70	60,5%	60,5%	p = 0,013
Hämangiosis			
0 n = 49	55,7%	51,4%	
1 n = 11	18,2%	18,2%	p = 0,898
Chemotherapie			
0 n = 76	57,3%	48,6%	
1 n = 23	47,5%	47,5%	

4.3.3 Lokoregionäre Tumorkontrolle

Bei 74 Patienten konnte eine lokale Tumorkontrolle erreicht werden und 63 waren tumorfrei. Den Verlauf der lokoregionären Tumorkontrolle in einer Zeitspanne von 5 Jahren zeigt Abbildung 15 (S. 37): nach 3 Jahren ergibt sich eine lokale Tumorkontrolle von 64,2% und 58,7% nach 5 Jahren. Abbildung 16 und 17 (S. 37, 38) demonstrieren die lokoregionäre Tumorkontrollrate in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdosis und dem Gesamttumolvolumen.

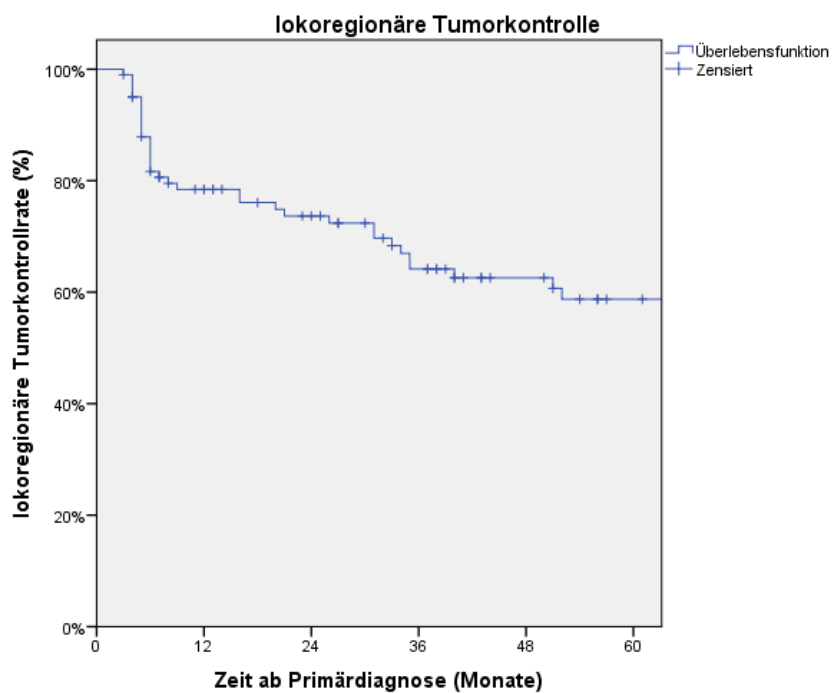


Abbildung 15: Lokoregionäre Tumorkontrolle nach Kaplan-Meier, n = 101

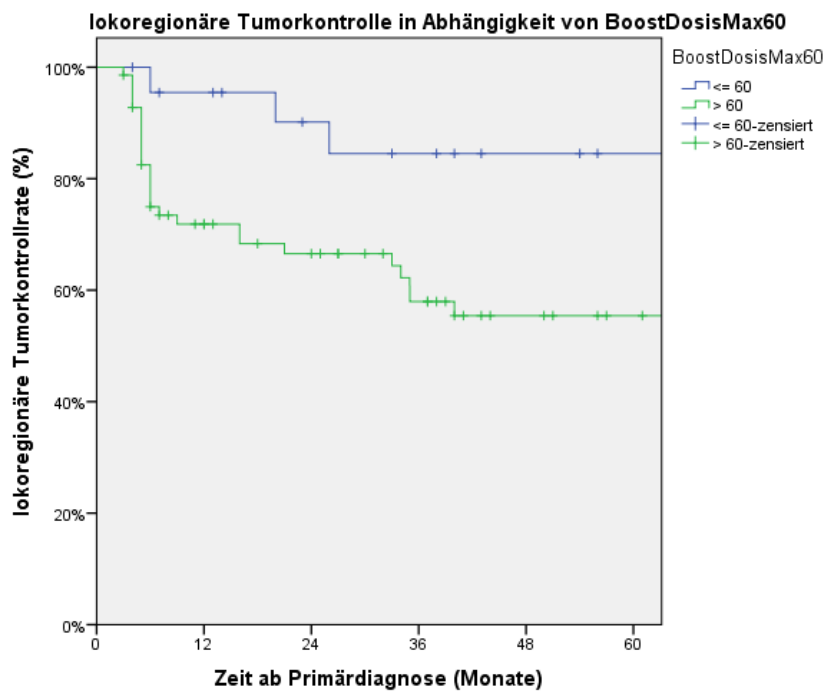


Abbildung 16: Lokoregionäre Tumorkontrollrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Bestrahlungsdosis, n = 101, p = 0,012; (<60 Gy: n = 23, >60 Gy: n = 70)

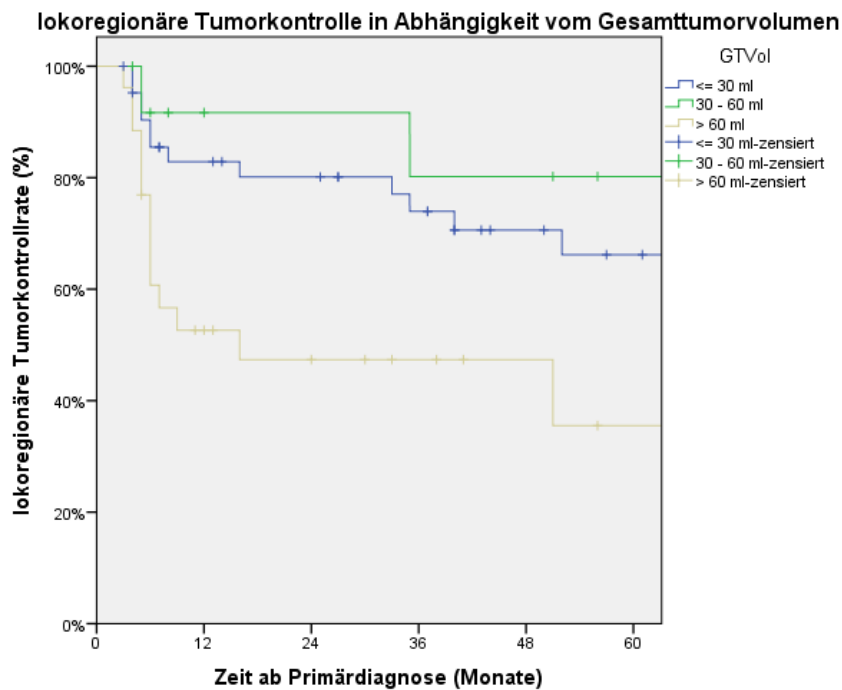


Abbildung 17: Lokoregionäre Tumorkontrollrate nach Kaplan-Meier, gruppiert nach Gesamttumorzvolumen, $n = 101$, $p = 0,012$; ($<30\text{ml}$: $n = 43$, $30 - 60\text{ ml}$: $n = 13$, $>60\text{ml}$: $n = 26$)

Tabelle 16 (S. 39, 40) veranschaulicht die 3- und 5-Jahresraten der lokalen Tumorkontrolle und die Signifikanzlevel einzelner Stadien.

Tabelle 16: Lokoregionäre Tumorkontrollraten und Signifikanzlevel unterschiedlicher Stadien

Getestete Variable	3-Jahresrate der lokalen Tumorkontrolle (%)	5-Jahresrate der lokalen Tumorkontrolle (%)	Signifikanzlevel in univariater Analyse
n = 101			
T-Stadium			p = 0,384
T1 n = 8	100,0%	75,0%	T1 vs. T2 p = 0,121
T2 n = 14	67,5%	67,5%	T1 vs. T3 p = 0,210
T3 n = 12	54,7%	54,7%	T1 vs. T4 p = 0,088
T4 n = 62	60,3%	54,2%	T2 vs. T3 p = 0,976
			T2 vs. T4 p = 0,874
			T3 vs. T4 p = 0,790
N-Stadium			p = 0,561
N+ n = 15	64,6%	64,6%	
N0 n = 86	64,2%	58,3%	
R-Status			p = 0,233
R0 n = 18	81,5%	81,5%	R0 vs. R1 p = 0,153
R1 n = 31	64,8%	60,7%	R0 vs. R2 p = 0,060
R2 n = 17	61,5%	61,5%	R0 vs. R3 p = 0,213
R3 n = 8	87,5%	52,5%	R1 vs. R2 p = 0,350
			R1 vs. R3 p = 0,814
			R2 vs. R3 p = 0,820
Grading			p = 0,729
G1 n = 10	80,0%	66,7%	G1 vs. G2 p = 0,463
G2 n = 29	57,4%	50,2%	G1 vs. G3 p = 0,637
G3 n = 36	69,1%	69,1%	G1 vs. G4 p = 0,295
G4 n = 6	50,0%	50,0%	G2 vs. G3 p = 0,751
			G2 vs. G4 p = 0,639
			G3 vs. G4 p = 0,479
UICC			p = 0,291
I n = 8	100,0%	75,0%	I vs. II p = 0,315
II n = 13	67,5%	67,5%	I vs. III p = 0,115
III n = 15	63,5%	54,4%	I vs. IV p = 0,084
IV n = 60	57,8%	54,2%	II vs. III p = 0,575
			II vs. IV p = 0,382
			III vs. IV p = 0,989
Gesamtumorvolumen			p = 0,012
< 30 ml n = 43	74,0%	66,2%	
30 – 60 ml n = 13	80,2%	80,2%	
> 60 ml n = 26	47,4%	35,5%	

Bestrahlungsdosis			$p = 0,012$
< 60 Gy n = 23	84,5%	84,5%	
>60 Gy n= 70	58,0%	55,4%	

4.4 Kreuztabellen

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson und der exakte Test nach Fisher wurden zur Analyse der Kreuztabellen verwendet. Die dazugehörigen, signifikanten Zusammenhänge ($p < 0,05$) sind in den Tabellen 17 sowie 18 (S. 41) erläutert und veranschaulichen, dass die Unterschiede in den Häufigkeitsverteilungen der einzelnen Untergruppen der verschiedenen Variablen statistisch relevant waren für die lokale Tumorkontrolle und die Tumorfreiheit.

Tabelle 17: Signifikanzen des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher zur lokalen Tumorkontrolle; Häufigkeitsverteilung der Patienten mit gelungener lokaler Tumorkontrolle

Variable	Untergruppen	Häufigkeitsverteilung	Signifikanz	Test
R-Status	0 = > 3mm zum Resektatrand 1 = mikroskop. Tumor am Resektatrand 2 = makroskop. Tumor belassen 3 = < 3mm zum Resektatrand	88,9% 80,6% 70,6% 87,5%	< 0,001	Chi ²
Art der Bestrahlung	1 = primäre RT 2 = postoperative RT	31,6% 82,9%	< 0,001	Chi ²
UICC	Stadium I II III IV nach UICC	100,0% 100,0% 60,0% 65,0%	0,006	Fis
Gesamtumorvolumen	1 = < 30ml 2 = 30- 60ml 3 = >60ml	79,1% 84,6% 50,0%	0,018	Chi ²
Geschlecht	0 = männlich 1 = weiblich	63,6% 84,8%	0,017	Chi ²

(Chi² = Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Fis = exakter Test nach Fisher)

Die Ergebnisse der Kreuztabelle zum R-Status zeigen, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen R-Stadien bezüglich dem

Erreichen einer lokalen Tumorkontrolle gibt. Ebenfalls signifikant beeinflussen die Variablen Geschlecht, Art der Bestrahlung, UICC-Stadium und Gesamttumorzusammenfassung die lokale Tumorkontrolle.

Tabelle 18: Signifikanzen des Chi-Quadrat-Tests bzw. des exakten Tests nach Fisher zur Tumorfreiheit; Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Tumorfreiheit

Variable	Untergruppen	Häufigkeitsverteilung	Signifikanz	Test
R-Status	0 = > 3mm zum Resektatrand 1 = mikroskop. Tumor am Resektatrand 2 = makroskop. Tumor belassen 3 = < 3mm zum Resektatrand	83,3% 67,7% 47,1% 75,0%	0,002	Chi ²
Intrakranieller Einbruch	0 = kein intrakranieller Einbruch 1 = intrakr. Einbruch vorhanden	66,7% 35,7%	0,027	Chi ²
Art der Bestrahlung	1 = primäre RT 2 = postoperative RT	21,1% 71,4%	< 0,001	Chi ²
UICC	Stadium I, II III IV nach UICC	100,0% 76,9% 46,7% 56,7%	0,034	Fis

(Chi² = Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Fis = exakter Test nach Fisher)

Betrachtet man die Kreuztabelle zur Tumorfreiheit, so liefern intrakranieller Einbruch, R-Status, Art der Bestrahlung und UICC-Stadium signifikante Unterschiede für diesen Faktor.

4.5 Multivariate Analysen

Mithilfe der Cox-Regression wurden die multivariate Analyse in Bezug auf das Überleben, das rezidivfreie Überleben und die lokoregionäre Tumorkontrolle angefertigt. Man implizierte bevorzugt Variablen, die das Signifikanzkriterium $p < 0,05$ in der univariaten Testung erfüllten. Des Weiteren wurden Variablen in die Analyse eingeschlossen, die möglicherweise einen signifikanten Einfluss ausüben könnten.

Hierbei wurde der Einfluss der Variablen Gesamttumorzusammenfassung, R-, T-, N-, UICC-Stadium, Zweitumor, Gesamtdosis, Chemotherapie, Subkutangewebe, Art der

Bestrahlung und Fernmetastase auf das Überleben untersucht. Es ergab sich ein signifikanter Einfluss des Gesamttumorstadiums auf die Überlebensfunktion (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Multivariate Analyse der Variablen hinsichtlich des Überlebens

Getestete Variable	Signifikanz	Hazard ratio	95,0% Konfidenzinterv.	
			Untere	Obere
Gesamttumorstadium	<0,001	1,038	1,016	1,059
R-Status	0,349	1,487	0,649	3,410
T-Status	0,420	2,184	0,327	14,595
N-Status	0,208	0,270	0,035	2,070
UICC-Stadium	0,604	0,595	0,083	4,247
Zweitumor	0,156	0,169	0,015	1,969
Bestrahlungsdosis	0,536	1,054	0,893	1,243
Chemotherapie	0,627	1,480	0,305	7,189
Subkutangewebe	0,482	0,493	0,069	3,541
Art der Bestrahlung	0,302	0,181	0,007	4,654
Fernmetastase	0,678	1,359	0,320	5,768

n = 45; (Gesamttumorstadium: 0,1 ml – 268,1 ml, metrisch; R-Status: 0 = R0 = kein Residualtumor, 1 = R3 = < 3mm zum Resektatrand, 2 = R1 = mikroskopischer Residualtumor, 3 = R2 = makroskopischer Residualtumor; T-Status: T1, T2, T3, T4 nach TNM; N-Status: N0, N+ nach TNM; UICC-Stadium: Stadium I, II, III, IV nach UICC; Zweitumor: 0 = ZT nicht vorhanden, 1 = vorhanden; Bestrahlungsdosis: 40 Gy - 76 Gy, metrisch; Chemotherapie: 0 = nicht verabreicht, 1 = verabreicht; Subkutangewebe: 0 = nicht befallen, 1 = befallen; Art der Bestrahlung: 1 = primäre RT, 2 = postoperative RT; Fernmetastasen: 0 = nicht vorhanden, 1 = vorhanden)

Weiterhin wurde der Einfluss von Gesamttumorstadium, R-Status, Bestrahlungsdosis, Chemotherapie, T-, N-, UICC-Stadium und Art der Bestrahlung auf das rezidivfreie Überleben multivariat analysiert, wobei ebenfalls ein signifikanter Einfluss des Gesamttumorstadiums festgestellt werden konnte (siehe Tabelle 20, S. 43).

Tabelle 20: Multivariate Analyse der Variablen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens

Getestete Variable	Signifikanz	Hazard ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
			Untere	Obere
Gesamtumorvolumen	0,010	1,019	1,005	1,034
R-Status	0,136	1,667	0,852	3,259
Bestrahlungsdosis	0,920	1,007	0,882	1,150
Chemotherapie	0,576	1,384	0,443	4,318
T-Status	0,524	1,701	0,332	8,731
N-Status	0,580	0,653	0,144	2,957
UICC-Stadium	0,681	0,710	0,139	3,618
Art der Bestrahlung	0,785	0,698	0,053	9,239

n = 48; (**Gesamtumorvolumen:** 0,1 ml – 268,1 ml, metrisch; **R-Status:** 0 = R0 = kein Residualtumor, 1 = R3 = < 3mm zum Resektatrand, 2 = R1 = mikroskopischer Residualtumor, 3 = R2 = makroskopischer Residualtumor; **Bestrahlungsdosis:** 40 Gy - 76 Gy, metrisch; **Chemotherapie:** 0 = nicht verabreicht; 1 = verabreicht; **T-Status:** T1, T2, T3, T4 nach TNM; **N-Status:** N0, N+ nach TNM; **UICC-Stadium:** Stadium I, II, III, IV nach UICC; **Art der Bestrahlung:** 1 = primäre RT; 2 = postoperative RT)

Das Gesamtumorvolumen nahm, laut multivariater Analyse, signifikanten Einfluss auf die lokoregionäre Tumorkontrollrate (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Multivariate Analyse der Variablen hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrollrate

Getestete Variable	Signifikanz	Hazard ratio	95,0% Konfidenzinterv. für Hazard ratio	
			Untere	Obere
Gesamtumorvolumen	0,018	1,022	1,004	1,040
R-Status	0,352	1,547	0,618	3,872
T-Status	0,326	0,393	0,061	2,538
N-Status	0,608	0,668	0,143	3,128
UICC-Stadium	0,298	2,926	0,387	22,113
Bestrahlungsdosis	0,091	1,187	0,973	1,448
Chemotherapie	0,506	1,519	0,443	5,206

n = 51; (**Gesamtumorvolumen:** 0,1 ml – 268,1 ml, metrisch; **R-Status:** 0 = R0 = kein Residualtumor, 1 = R3 = < 3mm zum Resektatrand, 2 = R1 mikroskopischer Tumor am Resektatrand, 3 = R2 = makroskopischer Tumor am Resektatrand; **T-Status:** T1, T2, T3, T4; **N-Status:** N0, N+ nach TNM; **UICC-Stadium:** Stadium I, II, III, IV nach UICC; **Bestrahlungsdosis:** 40 Gy - 76 Gy, metrisch; **Chemotherapie:** 0 = nicht verabreicht; 1 = verabreicht)

5. Diskussion

Die folgende Tabelle (Tabelle 22) gibt Literaturübersicht über die Ergebnisse von Überleben und lokaler Tumorkontrolle externer Datenerhebungen für eine vergleichbares Patientenkollektiv.

Tabelle 22: Literaturübersicht über das Überleben und die lokale Tumorkontrolle von sinonasalen Karzinomen

Autor	Anzahl der Patienten	Median follow-up	Überleben	Lokale Tumorkontrolle	Kommentar
Duprez et al., 2011 ¹⁴	130	52	5-JÜR: 52%	5-JTK: 59%	IMRT, prim., OP
Daly et al., 2007 ⁹	36	39	5-JÜR: 45%	5-JTK: 58%	IMRT, prim., OP
Duthoy et al., 2005 ¹⁵	39	31	4-JÜR: 59%	4-JTK: 68%	IMRT, OP
Wiegner et al., 2011 ¹⁶	52	26,6	2-JÜR: 66%	2-JTK: 64%	IMRT, prim., OP
Al-Mamgani et al., 2012 ¹⁷	21	54	5-JÜR : 74%	5-JTK: 80%	SNUC, IMRT, 3DCRT, prim., OP
Khademi et al., 2009 ¹⁸	71	39	5-JÜR: 54,5%	5-JTK: 59,5%	3DCRT, WPT, prim., OP
Mendenhall et al., 2009 ¹⁹	109	51,6	5-JÜR : 62%	5-JTK: 63%	3DCRT, prim., OP
Dirix et al., 2010 ²⁰	40	30	2-JÜR : 89%	2-JTK: 76%	IMRT, OP
Combs et al., 2006 ²¹	46	16	3-JÜR: 90%	3-JTK: 49%	IMRT, prim.
Blanco et al., 2004 ²²	106	60	5-JÜR: 27%	5-JTK: 58%	3DCRT, prim., OP
Aktuelle Studie	102	37	5-JÜR : 59,2%	5-JTK : 58,7%	IMRT, 3DCRT, prim., OP

(3DCRT = konventionelle 3D-Planung, IMRT = intensitätsmodulierte Radiotherapie, OP = postoperative Radiotherapie, prim. = primäre Radiotherapie, SNUC = sinonasal undifferentiertes Karzinom, WPT = wedge pair technique, median follow-up in Monaten)

Hierbei ist zu bemerken, dass unterschiedliche Zeiträume in der Nachbeobachtung des Überlebens und der lokalen Tumorkontrolle (< 5 Jahre) sowie niedrige Patientenzahlen eine Vergleichbarkeit erschweren. Auch die

Verbesserung der operativen und strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden, im Vergleich zu historischen Studien, trägt hierzu bei.

In unserer Datenerhebung betrug nach 5 Jahren die Gesamtüberlebensrate 59,2% und die lokale Tumorkontrolle 58,7%. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Resultaten anderer Studien mit vergleichbaren Patientenzahlen, medianen Nachbeobachtungszeiten und Therapieverfahren überein.

In unserem Kollektiv stellt bei der Kaplan-Meier-Analyse das Gesamttumorzumfassen, welches aus Primärtumorzumfassen und Lymphknotenmetastasenzumfassen besteht, einen prognostisch hoch signifikanten Einfluss auf das Überleben ($p < 0,001$) dar. Auch bei der multivariaten Testung des Überlebens mittels Cox-Regression ergab sich für diese Variable statistische Relevanz ($p < 0,001$). Hierbei lässt sich feststellen, dass Patienten mit Tumoren unter 60 ml (< 30 ml und $30-60$ ml) einen Vorteil in Bezug auf das Überleben gegenüber Tumorzumfassen von über 60 ml zeigen. So lagen die 5-Jahres-Überlebensraten bei Tumoren von $30-60$ ml bei 71,3% (3-Jahres-Überlebensrate bei 81,5%) und bei >60 ml bei 25,8% (3-Jahres-Überlebensrate bei 32,2%). Durch die niedrige Untersuchungsrate dieses Parameters in anderen Studien, ist ein Vergleich mit externen Daten erschwert. Khademi et al. fanden heraus, dass die Tumorzumfassen ($\text{Volumina} < 5\text{cm}$ versus $\geq 5\text{cm}$) und ebenso der bilaterale Befall der Halslymphknoten signifikant das Überleben ($p = 0,004$ und $p = 0,035$) beeinflussen. Tumorzumfassen von $< 5\text{cm}$ resultierten in einer 5-Jahresüberlebensrate von 69,1%, während diese für $\geq 5\text{cm}$ 36,8% betrug. Weitere Prognosefaktoren für das Überleben in dieser Datenerhebung waren Tumorzumfassen, Therapieansprechen und das Krankheitsstadium. Bei einer medianen Dosis von 60 Gy wurde das Patientengut in primärer oder postoperativen Situation mit einer 3D-CRT-Methodik behandelt.¹⁸

Der Vergleich von primärer Radiotherapie versus postoperativer Strahlenbehandlung manifestiert eine prognostische Relevanz in Hinblick auf die Überlebensrate ($p = 0,012$). 20 Patienten (19,6%) behandelte man mit einer primären Radiotherapie und 70 (68,6%) mit einer postoperativen Radiotherapie.

Die 3-Jahres-Überlebensrate von 49,9% und die 5-Jahres-Überlebensrate von 29,9% für die primäre Strahlentherapie im Vergleich zu einer 3-Jahres-Überlebensrate von 68,0% bzw. einer 5-Jahres-Überlebensrate von 63,3% für die postoperative Strahlentherapie lassen auf einen günstigeren Einfluss letzterer Behandlung für das Überleben schließen. Hierbei ist anzumerken, dass es oft bei primär nicht resektablen, sehr großen Tumoren zu einer primären Radiotherapie kommt. Konsekutiv sind die besseren Ergebnisse einer postoperativen Radiotherapie unter anderem einer prognostisch relevanten Vorauswahl geschuldet. Bei der multivariaten Analyse der Überlebensfunktion hierzu ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse. Auch die Resultate einer retrospektiven Analyse der HNO-Abteilung der Uniklinik Würzburg von 2003 sprechen, wie die, der meisten Studien der Vergleichsliteratur, für eine Kombination beider Therapieverfahren anstelle einer primären Radiatio.¹² Einen korrelierenden Zusammenhang zwischen Art der Bestrahlung und dem Überleben ergab die Studie von Duprez et al., bei der eine mediane IMRT-Dosis von 70 Gy verordnet wurde. Hierbei verbesserte eine stattgefunden Operation vor Radiotherapie signifikant das Überleben ($p = 0,001$) und mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 52% liefert diese Studie ein ungünstigeres Ergebnis als die Unsere (63,3%). Faktoren, die das Überleben der Patientenkohorte von Duprez et al. statistisch relevant verminderten, waren eine Infiltration der Lamina cribrosa ($p = 0,04$) und der Orbita ($p < 0,001$). Angesichts dieser Ergebnisse sowie der hinzukommenden Reduktion von akuter und später Strahlentoxizität, sprach man sich für die IMRT als Standardverfahren in der Behandlung sinunasaler Karzinome aus.¹⁴ Bei Mendenhall et al. wirkten sich die Faktoren Krankheitsstadium IV (univariat $p = 0,001$), T-Stadium (multivariat: $p = 0,0172$) und eine primäre Bestrahlung (univariat: $p < 0,0001$; multivariat: $p = 0,0007$) negativ auf das Überleben aus. Mit einer postoperativen, medianen Bestrahlungsdosis von 64,8 Gy erreichte man nach 5 Jahren eine Überlebensrate von 62% bzw. eine lokale Tumorkontrollrate von 63% und lag somit in ähnlichem Bereich mit unseren Ergebnissen.¹⁹

Ebenfalls als signifikant für das Überleben stellten sich die Variablen Infiltration des Subkutangewebes, Fernmetastasierung im Verlauf und Tumorremission heraus. Bei 12 Patienten (11,8%) dehnte sich der Tumor auf das

Subkutangewebe aus. Dies beeinflusste die 3- bzw. 5-Jahres-Überlebensrate negativ mit 41,7% bzw. 31,3% im Vergleich zu 69,8% bzw. 63,3% bei Patienten mit fehlender Infiltration des Subkutangewebes. In der Kaplan-Meier-Testung ergab sich hierfür eine Signifikanz von 0,005, jedoch keine bei der multivariaten Analyse der Überlebensrate. Für Patienten, die unter einer Fernmetastasierung litten ($n = 15$, 14,7%) zeigt die univariate Statistik des Gesamtkollektives eine 3- und 5-Jahres-Überlebensrate von 39,5% und 19,7% ($p < 0,001$). Dieses Kriterium zeigte bei der multivariaten Analyse des Überlebens keine Relevanz. Ebenfalls ein prognostisch wichtiger Faktor für das Überleben war der Remissionsstatus (Einteilung siehe Tabelle 13, S. 25). Die Kaplan-Meier-Analyse zeigt mit einer Signifikanz von $p < 0,001$, dass Patienten mit kompletter Remission (Remissionsstatus 4) mit 3- und 5-Jahres-Überlebensraten von 83,7 und 80,4% ein besseres Outcome hatten als die Übrigen. Multivariat wurde dies nicht bestätigt.

Prognostisch hoch signifikant wurde bei der Kaplan-Meier-Analyse das rezidivfreie Überleben ($p = 0,004$) durch das Gesamttumorumfang beeinflusst. Die 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens waren 45,8% für 30-60 ml (3-Jahresrate: 61,1%) und für >60 ml 19,3% (3-Jahresrate: 32,2%). Es lässt sich also schlussfolgern, dass Patienten mit Tumoren unter 60 ml (< 30 ml und 30-60 ml) einen Vorteil in Bezug auf das rezidivfreie Überleben gegenüber Tumorumfängen von über 60 ml zeigen. Betrachtet man die multivariate Testung des rezidivfreien Überlebens mittels Cox-Regression ergab sich für diese Variable prognostische Signifikanz ($p = 0,01$). Auch bei Khademi et al. korreliert eine erhöhte Tumorgöße und ein bilateraler Befall der Halslymphknoten mit einer Verminderung des rezidivfreien Überlebens ($p = 0,001$ und $p = 0,042$).¹⁸

Hinsichtlich der Unterscheidung zwischen primärer Radiotherapie und postoperativer Strahlenbehandlung ergab sich ebenfalls prognostische Relevanz für das rezidivfreie Überleben ($p = 0,038$). Hierfür ergab sich eine 3- und 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens von 43,4% und 32,6% für die primäre Radiotherapie und eine 3- und 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens von

60,5% für die postoperative strahlentherapeutische Behandlung. Dirix et al. vermerkten eine signifikante Erhöhung des rezidivfreien Überlebens durch die Anwendung eines IMRT-Verfahrens im Vergleich zur 3D-CRT ($p = 0,02$).²⁰

In Bezug auf das rezidivfreie Überleben spielte eine stattgefundene Hämangiosis laut univariater Testung eine Rolle ($p = 0,013$). Insgesamt konnte diese bei 10,8% (11 Patienten) der Fälle festgestellt werden. Sie reduzierte die 3-Jahres- und 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens auf 18,2%, im Vergleich zu 55,7% und 51,4% bei Tumoren ohne Hämangiosis.

Einen prognostisch hoch signifikanten Einfluss auf die lokale Tumorkontrolle ($p = 0,012$) stellt bei der Kaplan-Meier-Analyse das Gesamttumorstadium dar. Die lokoregionäre Tumorkontrollrate nach 3 und 5 Jahren lag für 30-60 ml bei 80,2%, für >60 ml bei 35,5% nach 5 Jahren und bei 47,4% nach 3 Jahren. Tumore von unter 60 ml (< 30 ml und 30-60 ml) erbrachten also eine Verbesserung der lokoregionären Tumorkontrollrate im Vergleich zu Tumorstadien von über 60 ml. Auch bei der multivariaten Analyse mit Hilfe der Cox-Regression manifestierte sich für diese Variable statistische Relevanz ($p = 0,018$). Zusätzlich zeigt die Kreuztabelle den signifikanten Einfluss vom Gesamttumorstadium auf die lokale Tumorkontrolle ($p = 0,018$).

Betrachtet man den Einfluss der Bestrahlungsdosis auf die lokoregionäre Tumorkontrolle, so ergibt dies statistische Relevanz in univariater Analyse ($p = 0,012$). Es lässt sich also schlussfolgern, dass bei der Bestrahlung ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosis und dem Outcome besteht. Jedoch ist anzumerken, dass der Grund dafür, dass in der Statistik geringere Bestrahlungsdosen (< 60 Gy) zu besseren Tumorkontrollraten führten, darin zu suchen ist, dass zumeist Patienten in postoperativer Situation niedrigere Dosen erhielten. Durch die Resektion wurde bereits positiv Einfluss auf die Prognose genommen und man konnte somit die nötige Bestrahlungsdosis verringern.

Hinsichtlich der Wahl der Bestrahlungsmodalität (primäre oder postoperative Strahlentherapie) zeigt die Kreuztabelle (Tabelle 17, S. 40) signifikanten Einfluss

auf die lokoregionäre Tumorkontrolle ($p < 0,001$). Bei Duprez et al. beeinflussten eine fehlende operative Behandlung (univariat: $p = 0,001$; multivariat $p = 0,009$), eine craniale Beteiligung (univariat $p = 0,039$; multivariat $p = 0,029$) und eine Infiltration der Lamina cribrosa (univariat $p = 0,016$; multivariat $p = 0,044$) die lokale Tumorkontrolle negativ. Univariat wirkten sich zusätzlich T-Stadium 4 ($p = 0,011$) bzw. 4b ($p = 0,031$) reduktiv auf die lokale Tumorkontrolle aus.¹⁴ Die Studie von Dirix et al. zeigt, dass durch die Einführung der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT die lokale Tumorkontrolle statistisch relevant verbessert wurde ($p = 0,06$).²⁰

Die Kreuztabelle (Tabelle Nr. 17 und 18, S. 40, 41) zeigt den Unterschied in den Häufigkeiten der einzelnen R-Stadien in Bezug auf die lokale Tumorkontrolle ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Analyse hierzu erbrachte keine relevanten Unterschiede, ebenso die multivariate Testung. Die Kreuztabelle zur lokalen Tumorkontrolle (Tabelle 17, S. 40) zeigt, dass diese weiterhin (neben Gesamtumorvolumen, R-Status und Art der Bestrahlung) beeinflusst wurde durch die Faktoren Geschlecht ($p = 0,017$) und UICC-Stadium ($p = 0,006$). Betrachtet man das Kriterium Tumorfreiheit mit Hilfe der Kreuztabelle (Tabelle 18, S. 41), so waren R-Status ($p = 0,002$), intrakranieller Einbruch ($p = 0,027$), Art der Bestrahlung ($p < 0,001$) und UICC-Stadium ($p = 0,034$) signifikante Prognosefaktoren.

Die Verabreichung einer Chemotherapie brachte im Vergleich keinen Vorteil beim rezidivfreien Überleben ($p = 0,898$), der lokoregionären Tumorkontrolle ($p = 0,729$) oder beim Gesamtüberleben ($p = 0,294$). Als Grund hierfür wäre zu nennen, dass eine Chemotherapie nur in ausgewählten Fällen, wie beispielsweise bei hoher initialer Tumorlast, bei R1/R2-resezierten oder primär bestrahlten Tumoren sowie bei Lymphknotenbefall, zur Anwendung kam. Ebenfalls keinen relevanten Einfluss schien die Dauer der Strahlentherapie zu haben.

Über die verzeichneten Nebenwirkungen lässt sich sagen, dass diese, im Vergleich mit anderen Studien, moderat waren (näheres siehe Tabelle 11, S. 22). Es ergab sich eine Dysphagie von Grad 3 in 25,5% der Fälle. 30,4% der Patienten klagten über eine Mukositis Grad 3, 3,9% über Grad 4. Eine Dermatitis von Grad 3 ergab sich in 6,9% der Fälle und Grad 4 in einem Fall. Über einen trockenen Mund in Ausprägung dritten Grades berichteten 7,8% der Patienten. Nebenwirkungen in Ausprägungsgrad 3 zeigten jeweils 2,9% der Behandelten in Form von Osteonekrosen und Übelkeit, 2% in Form von Gewichtsverlust und Geschmacksstörungen und 1% in Form von Müdigkeit. Die Datenerhebung von Dirix et al. kam zu dem Ergebnis, dass die akute und späte Toxizität durch die Anwendung einer postoperativen IMRT im Vergleich zu einer postoperativen 3D-CRT gesenkt werden konnte. In keinem Fall kam es in oben genannter Studie zu einem akuten strahleninduzierten Nebenwirkungsgrad von 3 oder 4. Der Grund hierfür, ist in der Verbesserung des Bestrahlungsverfahrens durch eine exakte Anvisierung des Zielvolumens zu suchen. Durch den stark abfallenden Dosisgradienten, können die Risikoorgane optimal geschont werden.²⁰ Bei Al-Mamgani et al. konnte die IMRT eine Verminderung der späten Toxizität erreichen.¹⁷ Da unsere Ergebnisse zu Nebenwirkungen nicht nach dem Zeitpunkt des Auftretens und der Wahl der Therapiemodalität unterscheiden, lässt sich ein Vergleich zu anderen Studien in diesem Fall nicht anbringen.

C. Zusammenfassung

In der vorliegenden retrospektiven Analyse wurden die Krankheitsverläufe von 102 Patienten, welche in der strahlentherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg zwischen 1990 und 2014 aufgrund eines Tumorleidens im Nasenhöhlen- und Nasennebenhöhlensystem behandelt wurden, ausgewertet.

Zum Ende der Nachbeobachtungszeit lebten noch 56 Patienten (54,9%). Das mediane Follow-up lag bei 37 Monaten. Die Wahrscheinlichkeit nach 3 bzw. 5 Jahren noch am Leben zu sein lag bei 66,2% bzw. 59,2%. Das am häufigsten angewandte Behandlungsverfahren war eine postoperative Radiotherapie in 70 Fällen (68,6%). 20 Patienten (19,6%) behandelte man mit einer primären Radiotherapie und 2 Patienten (2%) mit einer neoadjuvanten, präoperativen Radiotherapie. Bei der Wahl der Therapiemodalität ergaben sich univariat statistisch signifikante Resultate sowohl für das rezidivfreie, als auch für das Gesamtüberleben. Weiterhin erhielten 24 Patienten (23,5%) eine Chemotherapie, was jedoch keinen Vorteil bezüglich des Überlebens, der lokoregionären Tumorkontrollrate oder des rezidivfreien Überlebens erbrachte.

Faktoren, die das Überleben weiterhin beeinflusst haben, waren die Infiltration des Subkutangewebes, eine Fernmetastasierung im Verlauf, der Remissionsstatus und das Gesamttumorzvolumen. Auch multivariat resultierte die Analyse letzterer Variable in statistischer Signifikanz. Weiterhin ergaben sich 3- und 5-Jahres-Überlebensraten für Tumoren mit 30-60 ml Gesamttumorzvolumen von 81,5% und 71,3% sowie für Malignome mit > 60 ml von 32,2% und 25,8%.

Die 3- bzw. 5-Jahresrate des rezidivfreien Überlebens zeigt Prozentzahlen von 54,9% und 47,6%. Zu einem Rezidiv kam es bei 24 Patienten (23,5%), welches sich median 17 Monate nach der Primärdiagnose ereignete. Weiteren signifikanten Einfluss übte eine stattgefundene Hämangiosis auf das rezidivfreie Überleben aus. Mit einer Signifikanz von $p = 0,004$ bei univariater und $p = 0,01$ bei multivariater Testung stellt das Gesamttumorzvolumen den wichtigsten prognosedefinierenden Faktor für das rezidivfreie Überleben dar.

Die lokoregionäre Tumorkontrollrate präsentiert sich wie folgt: nach 3 Jahren lag sie bei 64,2% und nach 5 Jahren bei 58,7%. Diese wurde bei 74 Patienten (72,5%) erreicht und zeigte Abhängigkeit von den Variablen Bestrahlungsdosis sowie dem Gesamttumorzvolumen.

Nebenwirkungen dritten Grades wurden in mehreren Fällen verzeichnet, in geringer Zahl wurden toxisitätsbedingte Begleiterscheinungen vierten Grades beobachtet.

Resümierend lässt sich sagen, dass die Arbeit Rückschlüsse auf die tumorspezifischen Eigenschaften von (sino)nasalen Tumoren im Hinblick auf Metastasierungstendenzen, prognosedefinierenden Faktoren, Behandlungsoptionen, Nebenwirkungsprofil, Rezidivierungstendenzen, lokoregionärem Tumorkontrollverhalten und Überlebensrate gibt. Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass die schlechte Prognose dieser Malignome abhängig ist von Variablen wie dem Gesamttumorzvolumen, einer Fernmetastasierung und dem Erzielen einer lokalen Tumorkontrolle. Die Tatsache, dass diese Tumore meist in späten Stadien entdeckt werden, verlangt nach einer Optimierung der Früherkennung. Hierbei sind vor allem HNO- und Zahnärzte angehalten, Augenmerk auf die, unter Umständen, (un)spezifische Symptomatik zu lenken. Eine Verbesserung der statistischen Datenlage, die aufgrund der niedrigen Prävalenz dieser Tumorentität vergleichsweise limitiert ist, würde sicherlich zu einem besseren Verständnis der tumorspezifischen Verhaltensweise führen. Wie auch schon extern gewonnene Daten zeigen, ist die kombinierte Therapie aus Operation und Bestrahlung die zu wählende Therapiemodalität bei der Behandlung dieser Tumorart. Dies verlangt eine enge Zusammenarbeit der betroffenen Fachdisziplinen zum Wohle des Patienten. Eine engmaschige und gewissenhafte Nachsorge sollte zur internen Qualitätskontrolle und frühzeitigen Rezidivdiagnostik einen essentiellen Schwerpunkt im klinischen Alltag darstellen.

D. Anhang

1. Literaturverzeichnis

1. Ahamad, A. /Kian Ang, A. (2008): Nasal Cavity and Paranasal Sinsuses. In: Brady, L. W./Perez, C. A. (Hg.): Principles and Practice of Radiation Oncology. 5. Auflage, Philadelphia: LWW.
2. Kutcher, G. J. et al. (1995): Computer-Controlled 3D Conformal Radiation Therapy. In: Smith, A. R. (Hg.): Radiation Therapy Physics. Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
3. Flentje, M. et al.(1996): Nasenhöhle und Nasennebenhöhlen. In: Scherer, E./Sack, H. (Hg.): Strahlentherapie. Radiologische Onkologie. 4. Auflage, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
4. Karstens, J. H. et al. (Hg.) (2005): Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht. 4. Auflage, Berlin: Lehmanns Media.
5. Pfreundner, L. et al. (2000): The influence of the radicality of resection and dose of postoperative radiation therapy on local control and survival in carcinomas of the upper aerodigestive tract. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 47, S. 1287-1297.
6. International Union against Cancer (1997): TNM Klassifikation maligner Tumoren. 5. Auflage, Berlin/Heidelberg: Springer-Verlag.
7. Rudack, C. (2006): Eingriffe an den Nasennebenhöhlen und ihren angrenzenden Strukturen. In: Theissing, J. /Rettinger, G./Werner, J. (Hg.): HNO-Operationslehre. 4. Auflage, Stuttgart: Thieme-Verlag.
8. Dirix, P. et al. (2007): Post-operative intensity-modulated radiotherapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinues. In: Radiotherapy and Oncology, Vol. 85, Nr.3, S. 385-391.
9. Daly, M. E. et al. (2007): Intensity-modulated radiation therapy for malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses. In:

International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 67, Nr. 1, S. 151-157.

10. Heeger, J. (2013): Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren mit fluoreszenzmodulierter Radiotherapie (IMRT) - Vergleich zweier IMRT-Techniken mit 3D-konformaler Bestrahlung. Dissertation, Köln.
11. Praxis und Klinik, Bd. II: Obere und untere Luftwege. Thieme, Stuttgart
12. Steigerwald, I. (2003): Langzeitergebnisse in der Behandlung maligner Nasennebenhöhrentumoren. Dissertation, Würzburg. Online in Opus-Datenbibliothek der Universität Würzburg.
13. Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg (2014): Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. Online im Internet unter <http://www.strahlentherapie.ukw.de>, (07.09.2014).
14. Duprez, F. et al. (2011): IMRT for sinonasal Tumors minimizes severe late ocular toxicity and preserves disease control and survival. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 83, Nr. 1, S. 252-259.
15. Duthoy, W. et al. (2005): Postoperative intensity-modulated radiotherapy in sinonasal carcinoma. In: Cancer, Vol. 104, Nr. 1, S. 71-82.
16. Wiegner, E. et al. (2012): Intensity-modulated radiotherapy for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: clinical outcomes and patterns of failure. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 83, Nr. 1, S. 243-251.
17. Al-Mamgami, A. et al. (2013): Combined-modality treatment improved outcome in sinonasal undifferentiated carcinoma: single-institutional experience of 21 patients and review of the literature. In: European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, Vol. 270, S. 293-299.

18. Khademi, B. et al. (2009): Malignant neoplasms of the sinosnasal tract: report of 71 patients and literature review and analysis. In: Oral and Maxillofacial Surgery, Vol. 13, Nr. 4, S. 191-199.
19. Mendenhall, W. et al. (2009): Carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Laryngoscope, Vol. 119, Nr. 5, S. 899-906.
20. Dirix, P. et al. (2010): Intensity-modulates radiotherapy for sinonasal cancer: Improved outcome compared to conventional radiotherapy. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 78, Nr. 4, S. 998-1004.
21. Combs, S. et al. (2006): Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinomas of the paranasal sinuses: clinical benefit for complex shaped target volumes. In: Radiation Oncology, 1:23.
22. Blanco, A. et al. (2004): Carcinoma of the paranasal sinuses: Long-term outcomes with radiotherapy. In: International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 59, S. 51-58.
23. Sauer, R. (Hg.) (2010): Strahlentherapie und Onkologie. 5. Auflage, München: Urban & Fischer.
24. Lohr, F. /Wenz, F. (Hg.) (2007): Strahlentherapie kompakt. 2. Auflage, München: Urban & Fischer.
25. Schwab, F.: IMRT-Techniken. PowerPoint-Präsentation. Gehalten an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg.

2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	T-Stadien	4
Tabelle 2:	N-Stadien	4
Tabelle 3:	M-Stadien	5
Tabelle 4:	UICC-Stadien	6
Tabelle 5:	Verteilung auf verschiedene Histologietypen	7
Tabelle 6:	R-Stadien	8
Tabelle 7:	Übersicht über infiltrierte Strukturen	8
Tabelle 8:	Lokalisation der Fernmetastasen	9
Tabelle 9:	Häufigkeit und Art der Chemotherapie	12
Tabelle 10:	Dosisverteilung an den Risikoorganen	19
Tabelle 11:	Häufigkeit der Nebenwirkungen Grad 1, 2, 3 und 4	22
Tabelle 12:	Nebenwirkungen mit Gradeinteilung	23
Tabelle 13:	Remissionsstatus	25
Tabelle 14:	Überlebensrate und Signifikanzlevel unterschiedlicher Stadien	30

Tabelle 15:	Rate des rezidivfreien Überlebens und Signifikanzlevel unterschiedlicher Stadien_____	35
Tabelle 16:	Lokoregionäre Tumorkontrollraten und Signifikanzlevel unterschiedlicher Stadien_____	39
Tabelle 17:	Signifikanzen des Chi-Quadrat-Tests bzw. Tests nach Fisher zur lokalen Tumorkontrolle_____	40
Tabelle 18:	Signifikanzen des Chi-Quadrat-Tests bzw. Tests nach Fisher zur Tumorfreiheit _____	41
Tabelle 19:	Multivariate Analyse der Variablen hinsichtlich des Überlebens _____	42
Tabelle 20:	Multivariate Analyse der Variablen hinsichtlich des rezidivfreien Überlebens_____	43
Tabelle 21:	Multivariate Analyse der Variablen hinsichtlich der lokoregionären Tumorkontrolle_____	43
Tabelle 22:	Literaturübersicht über das Überleben und die lokale Tumorkontrolle von sinonasalen Karzinomen_____	44

3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Sinonasale Karzinome- Therapiekonzept des Uniklinikums Würzburg_____	11
Abbildung 2:	Lagerung in der Kunststoffmaske_____ mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg	14
Abbildung 3:	Simens Primus_____ mit freundlicher Genehmigung der Abteilung für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Würzburg	14
Abbildung 4:	Planungsvolumina_____	15
Abbildung 5:	Überlebensrate nach Kaplan-Meier_____	26
Abbildung 6:	Überlebensrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Gesamttumorvolumen_____	27
Abbildung 7:	Überlebensrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach der Tumorinfiltration des Subkutangewebes_____	27
Abbildung 8:	Überlebensrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Art der Bestrahlung_____	28
Abbildung 9:	Überlebensrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Fernmetastasen_____	28
Abbildung 10:	Überlebensrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Remission _____	29
Abbildung 11:	Rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier_____	32

Abbildung 12:	Rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier, gruppiert nach Hämangiosis_____	33
Abbildung 13:	Rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier, gruppiert nach Gesamttumorvolumen_____	33
Abbildung 14:	Rezidivfreies Überleben nach Kaplan Meier, gruppiert nach Art der Bestrahlung_____	34
Abbildung 15:	Lokoregionäre Tumorkontrolle nach Kaplan Meier_____	37
Abbildung 16:	Lokoregionäre Tumorkontrollrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Bestrahlungsdosis_____	37
Abbildung 17:	Lokoregionäre Tumorkontrollrate nach Kaplan Meier, gruppiert nach Gesamttumorvolumen_____	38

4. Danksagung

Mein Dank gilt meiner Familie, deren Rückhalt und Unterstützung meinen akademischen Werdegang maßgeblich mitbestimmt haben. Ich widme diese Arbeit meiner Großmutter und meinem verstorbenen Großvater.

Fachliche Unterstützung bekam ich zum einen von den Mitarbeitern der strahlentherapeutischen Abteilung des Universitätsklinikums Würzburg: Silvia Schneider, Dr. Franz Schwab und Prof. Dr. med. Michael Flentje. Besonderer Dank geht an meinen Betreuer Dr. med. Leo Pfreundner.

Zum anderen möchte ich den Fachpersonen, die sich dem statistischen Teil der Dissertation angenommen haben, danken: Carolin Malsch vom Institut für klinische Epidemiologie und Biometrie des Universitätsklinikums Würzburg und besonders bei Alois Spahn vom Rechenzentrum der Universität Würzburg.

Zuletzt möchte ich noch den Menschen danken, die mich sowohl in guten, als auch in schwierigen Zeiten unterstützt haben und mir eine helfende Hand gereicht haben.

5. Lebenslauf

▪ Schulbildung

1996 – 2000	Grundschule Pödeldorf
2000 – 2009	Maria-Ward-Gymnasium Bamberg, Allgemeine Hochschulreife

▪ Studium

ab WiSe 2009/10	Beginn des Medizin-Studiums an der Universität Würzburg
SoSe 2011	Absolvierung des Ersten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
WiSe 2015	Absolvierung des Zweiten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung
WiSe 2016	Absolvierung des Dritten Abschnittes der Ärztlichen Prüfung

▪ Praktika

Krankenpflegedienst:

31.08.-30.09.2009	am Helmut-G.-Walther Klinikum, Lichtenfels
18.02.-19.03.2010	- dto. -
02.08.-31.08.2010	Sozialstiftung Bamberg, - Klinikum am Michelsberg -, Bamberg

Famulaturen:

17.02.-17.03.2012	Notaufnahme, Klinikum am Bruderwald, Bamberg
16.08.-17.09.2012	Radiologie, Torbay Hospital, Torquay, England
22.03.-29.03.2013	Strahlentherapie, Universitätsklinikum Würzburg
26.08.-24.09.2013	HNO, Asklepiosklinik St. Georg, Hamburg

Praktisches Jahr:

05/2015 – 09/2015	Viszeral- und Herz-Thorax-Chirurgie, Universitätsklinikum Montpellier
09/2015 – 10/2015	Anästhesie, Caritas-Krankenhaus Bad, Mergentheim
04/2016 – 06/2016	Anästhesie, Juliusspital, Würzburg
01/2016 – 04/2016	Innere Medizin, Marienkrankenhaus, Stuttgart